UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1978 - N° 267

RETENTISSEMENT DES CORTICOTHERAPIES SUR L'AXE HYPOTHALAMO HYPOPHYSO-SURRENALIEN. PROBLEMES POSES PAR LE SEVRAGE.

A propos de 28 observations.

THESE

présentée
à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 27 Juin 1978
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Michel BEYLOT
né le 7 Août 1949
à SAINT-ETIENNE (Loire)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554219_0028

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1978 - N° 267

RETENTISSEMENT DES CORTICOTHERAPIES SUR L'AXE HYPOTHALAMO HYPOPHYSO-SURRENALIEN. PROBLEMES POSES PAR LE SEVRAGE.

A propos de 28 observations.

THESE

présentée
à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 27 Juin 1978
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Michel BEYLOT
né le 7 Août 1949
à SAINT-ETIENNE (Loire)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

– UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I –

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. B. ROUSSET
Troisième Vice Président	M. P. BRULA
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine :	GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
	ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
	SUD-OUEST	M. le Professeur J. NORMAND
	LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine		M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation		M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques		M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques		M. le Docteur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive		Président du conseil d'UER : M. le Docteur J.J. COMTET (MCA) Directeur M. A. MILLON
Mathématiques		M. le Professeur P. PICARD
Physique		M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie		M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature		M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques		Mlle le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1		M. le Professeur A. VILLE
Institut Universitaire et Technologie n°2		M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire		M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire		M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique		Mlle le Professeur G. COMPTE–BELLOT.

Examinateurs de la thèse :

. Président : Monsieur le Professeur G. NOEL

. Assesseurs : Monsieur le Professeur R. MORNEX,
Monsieur le Professeur E. LEJEUNE,
Monsieur le Professeur Agrégé M. PERRIN-FAYOLLE
Monsieur le Professeur Agrégé P. QUENEAU.

A MON PERE ET A MA MERE,

A MES FRERES ET SOEURS,

A TOUTE MA FAMILLE,

A CATHERINE,

A TOUS CEUX DONT L'AMITIE NE S'EST JAMAIS DEMENTIE.

A nos examinateurs et maîtres :

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. NOEL,

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. MORNEX,

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. LEJEUNE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. PERRIN-FAYOLLE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE P. QUENEAU.

A nos maîtres dans les hôpitaux :

- *Externat* : MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LEVRAT,
  MONSIEUR LE PROFESSEUR R. PEYCELON,
  MONSIEUR LE DOCTEUR F. POTTON,
  MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LECUIRE,
  MONSIEUR LE PROFESSEUR A. PERRIN,

- *Internat* : MONSIEUR LE DOCTEUR F. GEREST,
  MONSIEUR LE DOCTEUR D. FRAISSE,
  MONSIEUR LE DOCTEUR F. POTTON,
  MONSIEUR LE PROFESSEUR J. BRUN,
  MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE M. PERRIN-FAYOLLE,
  MONSIEUR LE PROFESSEUR M. PLAUCHU,
  MONSIEUR LE PROFESSEUR P. GUINET
  MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J. TOURNIAIRE,
  MONSIEUR LE PROFESSEUR G. NOEL,
  MONSIEUR LE PROFESSEUR E. LEJEUNE,
  MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE M. BOUVIER,
  MONSIEUR LE PROFESSEUR R. MORNEX,
  MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE F. BERTHEZENE,
  MONSIEUR LE PROFESSEUR A. PERRIN.

Au Docteur J. ORGIAZZI,

A tous ceux qui ont contribué à ce travail :

- *l'ensemble des services du Professeur NOEL et du Professeur LEJEUNE,*

- *Messieurs les Professeurs R. MORNEX et G. MOULIN qui ont ouvert leurs dossiers,*

- *B. CHOUVET , P. SOUTEYRAND .*

- P L A N -

-=-=-=-=-=-

INTRODUCTION

I - PHYSIOLOGIE DE LA SURRENALE : SECRETION DE LA CORTICO-SURRENALE ET SA REGULATION

1. *Biosynthèse hormonale*

2. *Sécrétion du cortisol et sa régulation*

   A. Sécrétion

   B. Régulation
      - rôle de l'A.C.T.H.
      - contrôle de l'A.C.T.H.

3. *Sécrétion d'aldostérone et sa régulation*

   A. Système rénine-angiotensine

   B. Kaliémie

   C. A.C.T.H. et hypophyse

II - PHARMACOLOGIE DES CORTICOIDES - RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE

III - EXPLORATION FONCTIONNELLE

- *de la sécrétion du cortisol*

- *de la sécrétion d'aldostérone*

IV - OBSERVATIONS

V - RETENTISSEMENT DES CORTICOTHERAPIES PROLONGEES SUR LA FONCTION CORTICOTROPE ET LA SURRENALE

1. *Etude anatomo-pathologique*

A. Surrénale

B. Hypophyse

2. *Etude clinique*

A. Sous traitement

B. Après arrêt du traitement

3. *Etude biologique*

A. Axe hypothalamo-hypophyso-surrenalien
a. Sous traitement
b. Après arrêt du traitement

B. Sécrétion d'aldostérone, corticoïdes et A.C.T.H.

4. *Corticoïdes et chirurgie*

5. *Interprétation pathogénique*

VI - FACTEURS CONDITIONNANT L'INERTIE

A. *Produit utilisé*

B. *Dose journalière*

C. *Durée du traitement*

D. *Dose totale*

E. *Chronologie d'administration*

F. *Traitement par l'A.C.T.H.*

G. *Voie d'administration du corticoïde*

VII - LE SEVRAGE

1. *Tests utiles pour apprécier l'existence et l'importance de l'inertie*

2. *Le sevrage*

A. Prévention de l'inertie

B. Conduite du sevrage
- relance par l'A.C.T.H. exogène
- problème du déficit corticotrope
- résultats

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

-=-=-=-=-=-

- I N T R O D U C T I O N -

L'étude biochimique des sécrétions du cortex surrénalien a été entreprise dès 1924 par plusieurs équipes, dont celles de E.C. KENDALL et de T. REICHSTEIN. Ces recherches aboutirent à l'isolement de la cortisone en 1935, de l'hydrocortisone en 1936, à la reconnaissance de leur action sur le métabolisme gluco-protidique en 1937 et à l'identification de leur structure en 1938.

Dès 1938, P.S. HENCH et E.C. KENDALL décidèrent, de façon d'ailleurs empirique, d'utiliser la cortisone dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde quand ils en disposeraient en quantité suffisante. Les difficultés de synthèse retardèrent la réalisation de ce désir. Ce n'est qu'en 1946 que SARRETT réalisa le premier la synthèse de l'acétate de cortisone et seulement le 21 septembre 1948 que HENCH et KENDALL firent la première injection d'acétate de cortisone à un malade atteint de polyarthrite rhumatoïde.

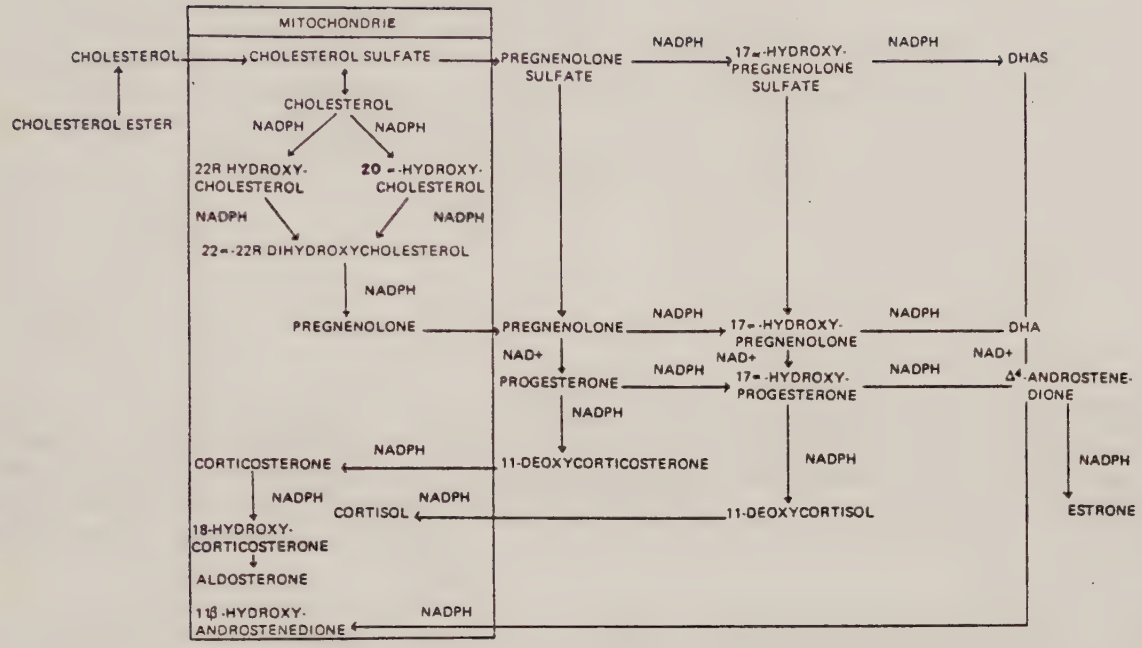
Les premiers résultats, spectaculaires, furent rapportés le 13 avril 1949, à la Mayo Clinic de Rochester, par HENCH, KENDALL, POLLEY et SLOCUMB (132) qui ouvraient ainsi l'ère de la corticothérapie anti-inflammatoire. En moins d'un an, cette thérapeutique s'étendit à un très large domaine de la pathologie.

Cet enthousiasme initial fut rapidement tempéré par la constatation de multiples inconvénients : effets secondaires indésirables au cours du traitement, rechute de la maladie ayant justifié la corticothérapie lors de son arrêt, survenue à cette même période d'un "syndrome de retrait" dominé par l'asthénie et la fatigabilité musculaire (SLOCUMB 1953 -284-), accidents de collapsus cardio vasculaires spontanés ou déclenchés par une aggression au cours ou après une corticothérapie (FRASER 1952 -103-, SALASSA 1953 -265-, PROCTOR 1951 -247-, PLUMER 1957 -240-, BAYLISS 1958 -16-). Ces accidents furent vite rapprochés de la défaillance fonctionnelle et de l'atrophie anatomique de la cortico-surrénale constatées dans ces circonstances (FRASER 1952 -163-, PLUMER 1957 -240-).

La connaissance de ces accidents et leur relation avec une défaillance cortico-surrénalienne entraîna une double recherche :

- celle des chimistes recherchant des dérivés de synthèse dont le pouvoir anti inflammatoire soit majoré par rapport aux autres propriétés des corticoïdes ;
- celle des cliniciens visant à préciser les indications, à fixer les règles de prescription des corticoïdes, à expliquer le mécanisme des accidents d'insuffisance surrénalienne et enfin à essayer de les prévenir.

Une abondante littérature s'est accumulée depuis sans qu'une conception nette et une solution précise du problème ne s'en dégage. Le but de ce travail est, à partir de données personnelles et de la littérature, de tenter de préciser le tableau et le mécanisme du retentissement des corticothérapies prolongées sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et de proposer un protocole de sevrage.



- Figure 1 : SCHEMA DE LA STEROIDOSYNTHESE SURRENALIENNE -

Chapitre I :

- LA SECRETION DE LA CORTICO SURRENALE ET SA REGULATION -

Il est habituel de classer les produits de sécrétion de la cortico-surrénale en trois catégories : gluco-corticoïdes définis par leur action sur le métabolisme glucidique et protidique, minéralo-corticoïdes qui règlent le métabolisme hydro-sodé en stimulant la réabsorption distale du sodium au niveau du rein, androgènes enfin.

Les gluco-corticoïdes sont le cortisol et la corticostérone. Le principal minéralo-corticoïde est l'aldostérone ; déoxycorticostérone, corticostérone et cortisol sont doués d'un pouvoir minéralo-corticoïde plus faible. Les androgènes surrénaux sont la déhydroépiandrostérone et la delta-4-androsténedione. Ces deux produits n'ont qu'un pouvoir androgénique faible et du fait de l'absence de 17 céto-réductase dans la surrénale ne peuvent y être convertis en androgènes actifs.

1. BIOSYNTHESE :

Elle est résumée sur la figure 1. Elle se fait à partir d'un précurseur commun, le cholestérol sous forme libre ou sulfaté et fait intervenir trois séries de réactions enzymatiques :

- desmolyse qui élimine un chainon carboné et provoque le passage du 20-22-dihydroxycholestérol au delta-5-prégnénolone et du 17-hydroxydeltapregnenolone et 17-hydroxyprogestérone au D.H.A. et delta-4-androsténedione ;
- hydroxylations qui nécessitent la présence d'oxygène et de N.A.D.P.H.2. et touchent les carbones en 17, 21, 11.
- oxydation d'hydroxyle en cétone avec isomérisation de la double liaison de 5 en 4 et passage de la famille des delta-5 composés à celle des delta-4 composés.

Enfin, la synthèse de l'aldostérone, à partir de la corticostérone, nécessite l'aldolisation du méthyl en 18 préalablement hydroxylé.

Le lieu de synthèse varie selon le stéroïde considéré. Histologiquement, la cortico-surrénale est divisée en trois couches qui sont de la périphérie au centre la glomérulée, la fasciculée et la réticulée. D'un point de vue fonction-

nel, on peut la diviser en deux parties : une externe, la zone glomérulée sécrétant l'aldostérone et une interne regroupant fasciculée et réticulée sécrétant gluco-corticoïde et androgènes. La glomérulée possède seule les enzymes nécessaires au passage corticostérone-aldostérone mais est dépourvue de 17-hydroxylase ; elle produit donc aldostérone et de petites quantités de corticostérone, mais pratiquement pas de cortisol ni d'androgènes. La zone interne possède au contraire la 17-hydroxylase mais pas de 18-aldolase ; elle ne produit donc pas d'aldostérone mais de grandes quantités de cortisol, de la corticostérone et des androgènes. Elle produit également de la D.O.C. mais à des taux si faibles qu'ils permettent de négliger son rôle physiologique.

Cette dualité fonctionnelle de la cortico-surrénale se retrouve au niveau de la régulation : la zone externe aldostérono-sécrétante dépend avant tout du système rénine-angiotensine et la zone interne productrice de cortisol et d'androgènes de l'A.C.T.H.

2. *SECRETION DU CORTISOL ET SA REGULATION :*

A. Sécrétion du cortisol :

Le taux de sécrétion du cortisol est de 15 à 30 mg/24 h. (in REVOL, 1968 -254-). Sa sécrétion n'est pas constante mais subit des variations circadiennes dont rend compte le cycle du cortisol plasmatique : maximum entre 06 h. et 08 h., baisse progressive avec minimum vers 18-20 h. et remontée dans la nuit. Le cortisol circule dans le sang sous forme libre et lié à une protéïne spécifique, la transcortine. La liaison est très spécifique mais la capacité de transport de la transcortine est faible. Physiologiquement, seul le cortisol libre (5-8 % du cortisol) est actif.

B. Contrôle de la sécrétion du cortisol :

1. Influence de l'A.C.T.H. sur la cortico-surrénale :

L'A.C.T.H. ou corticotrophine, hormone polypeptidique secrétée par l'anté-hypophyse, a une triple action sur la surrénale :

- stimulation de la sécrétion,
- maintien de la sensibilité à l'A.C.T.H.,
- rôle trophique.

a) Stimulation de la sécrétion du cortisol :

L'A.C.T.H. stimule la sécrétion de cortisol. Cette stimulation est dose-dépendante (LANDON, 1964 -178-) mais il existe un taux maximum auquel les corticoïdes peuvent être sécrétés et ce taux est atteint avec des quantités relativement faibles d'A.C.T.H. D'autre part, la demie-vie de l'A.C.T.H. étant courte -4 mn-, son action cesse donc rapidement après l'arrêt de son administration. Par conséquent, un traitement avec des préparations d'A.C.T.H. provoquant une élévation modérée, mais prolongée, de l'A.C.T.H. plasmatique sera plus efficace qu'un traitement entraînant une élévation importante mais brève.

Les points d'impacts de l'A.C.T.H. sur la stéroïdogénèse sont connus (SAEZ, 1976 -261-) : il agit avant tout sur les étapes initiales et limitantes, c'est à dire le passage cholestérol estérifié-cholestérol li-

bre, le transport de ce dernier dans la mitochondrie et sa conversion en delta-5-pregnenolone . Il est possible que l'A.C.T.H. augmente la synthèse et l'activité des hydroxylases, en particulier la 11-béta-hydroxylase (GANGULY, 1977 -108-). Pour agir l'A.C.T.H. se fixe sur un récepteur spécifique à la face externe de la membrane cellulaire (SAEZ, 1975 -262-). Cette fixation se fait préférentiellement dans la réticulée et à la jonction glomérulée-fasciculée (GOLDER, 1972 -116-). Elle entraîne une activation de l'adényl-cyclase et une augmentation du taux intra-cellulaire d'A.M.P. cyclique, intermédiaire indispensable de l'action de l'A.C.T.H. Cet A.M.P. cyclique reproduit in vivo l'action de l'A.C.T.H. sur la stéroïdogénèse (LEVINE, 1968 -181- ; ANGELI, 1973 -7- ; FREE, 1977 -105- ; GOODYER, 1977 -118- ; IMURA, 1965 -143-). La synthèse de protéïnes est indispensable à cette action puisqu'elle est bloquée par le cycloheximide, alors que celle des acides nucléiques n'est pas nécessaire puisque l'actinomycine D est sans action (SAEZ, 1977 -262-). G.H. a une action synergique avec l'A.C.T.H. sur la stéroïdogénèse (KRAMER, 1977 -167-).

b) Sensibilité à l'A.C.T.H. :

L'A.C.T.H. maintient la sensibilité de la surrénale vis à vis de lui-même : il existe une variation circadienne de la sensibilité à l'A.C.T.H. (SADOW, 1974 -259-), la réponse surrénalienne est diminuée dans les insuffisances anté-hypophysaires. Cette baisse de sensibilité est rapide après hypophysectomie (VERNIKOS-DANELLIS, 1969 -306-) et devient marquée en quelques jours (DEAR, 1960 -81-). Cette sensibilité peut être restaurée par des injections répétées d'A.C.T.H., mais il faut plusieurs heures de perfusion continue pour obtenir le retour à la normale et l'arrêt de la stimulation entraîne la réapparition de l'insensibilité surrénalienne à l'A.C.T.H. (OHSAWA, 1965 -227- ; NUGENT, 1959 -226-).

Inversement, une stimulation prolongée par l'A.C.T.H. endogène ou exogène (KOLANOWSKY, 1977 -163-) entraîne une réponse exagérée. C'est ainsi que dans la maladie de Cushing la réponse à l'A.C.T.H. est exagérée.

Les changements biochimiques responsables de ces modifications de sensibilité semblent se situer au-delà de l'A.M.P. cyclique, vers la synthèse des protéïnes nécessaires à la stéroïdogénèse, puisque, après hypophysectomie, les cellules surrénaliennes insensibles ont en réponse un A.M.P. cyclique supérieur à la normale (SAYERS, 1973 -272-) et que l'A.C.T.H. ne peut ramener à la normale la sensibilité des surrénales d'animaux hypophysectomisés si ceux-ci sont traîtés avec du cycloheximide (NEY, 1967 -222-).

c) Rôle trophique de l'A.C.T.H. :

L'A.C.T.H. est nécessaire au maintien de l'intégrité des zones fasciculée et réticulée : l'hypophysectomie entraîne leur atrophie et la stimulation répétée par l'A.C.T.H. leur hypertrophie. Les études histologiques ont montré que l'A.C.T.H. augmente le poids des cortico-surrénales par hypertrophie plus que par hyperplasie des cellules C.S. (CATER.D., 1953 -41-, 1955 -42-). Une surrénale atrophiée secrète moins de stéroïde par unité d'A.C.T.H. et une surrénale hypertrophiée plus, mais il est important de noter que ces changements de sensibilité interviennent avant les modifications histologiques, ce qui suggère que ces deux actions de l'A.C.T.H. passent par des mécanismes différents. De plus, lors d'injections itératives, l'effet trophique va en diminuant alors que l'effet sur la stéroïdogénèse reste inchangé (BRANSOME, 1968 -32-). Toutefois l'action sur la croissance se prolonge plus longtemps lorsque la sécrétion d'A.C.T.H. endogène a été supprimée par la dexaméthasome.

Cet effet trophique semble donc limité. Son mécanisme est mal connu. In vivo l'A.C.T.H. augmente la synthèse et le contenu surrénalien en A.D.N. (FARESE, 1963 -95- ; MASUI, 1970 -196- ; SAEZ, 1977 -262-). Cet effet est bloqué par le cycloheximide (SAEZ, 1977 -262-) et l'actinomycine D et n'est pas retrouvé in vitro (MASUI, 1971 -197- ; RAMACHANDRAN, 1975 -248-). Cette discordance est également retrouvée pour l'A.R.N. et la synthèse protéïque (IMRIE, 1965 -142- ; CLAYMAN, 1970 -59-). La raison de cette discordance est mal connue.

Le rôle de l'A.M.P. comme médiateur de cet effet trophique est discuté. Certes, il peut prévenir l'involution surrénalienne provoquée par l'hypophysectomie (NEY, 1969 -223-) mais ce nucléotide est connu pour inhiber la reproduction de nombreuses cellules, y compris surrénaliennes (RAMACHANDRAN, 1975 -248- ; MASUI, 1971 -197) de même que certains de ses métabolites, comme le 5'A.M.P. (TSANG, 1973 -300-) et il est peut être au contraire responsable de la limitation de l'action trophique de l'A.C.T.H. Il est possible également que ce soit les corticoïdes formés in situ qui limitent l'effet trophique (SAEZ, 1977 -262-).

D'autres facteurs que l'A.C.T.H. interviennent dans la régulation de la croissance cortico-surrénalienne : la neutralisation sélective de la corticotrophine chez le rat réduit la sécrétion de corticostérone mais n'empêche ni la synthèse de D.N.A., ni la multiplication cellulaire et l'augmentation du poids des surrénales, ni l'hypertrophie compensatrice après surrénalectomie unilatérale. Les lésions cytologiques sont beaucoup plus limitées qu'après hypophysectomie (A. JAGANNADHA, 1978 -146-).

L'hormone de croissance a été proposée comme agent trophique, soit indépendant de l'A.C.T.H. (CATER, 1955 -42- ; JAPA, 1967 -148-), soit en le potentialisant (COLBY, 1973 -61). Enfin, GOSPODAROWITZ (1977 -119-) et HORNSBY (1977 -140-) rapportent un effet trophique du fibroblast Growth Factor.

2. Régulation de la sécrétion d'A.C.T.H. :

L'A.C.T.H. est sécrété par les cellules corticotropes de l'antéhypophyse. La quantité stockée dans la glande est de l'ordre de 50 unités, soit 0,25 mg (HOLUB, 1959 -138-). Une à cinq unités au maximum sont libérées chaque jour. Cette libération se fait selon un cycle nycthéméral précédant et tenant sous sa dépendance celui du cortisol avec un maximum vers 06 h. et un minimum vers 18 heures. Le caractère pulsatile de la sécrétion rend souvent difficile la mise en évidence de ce cycle. Cette sécrétion d'A.C.T.H. est contrôlée par de nombreux facteurs :

- C.R.F. et neuro-amines cérébrales,
- facteurs supra-hypothalamiques,
- cortisol sanguin.

a) C.R.F. et neuro-amines :

Les C.R.F. ou Corticotropin Releasing Factors sont des produits de l'hypothalamus qui stimulent synthèse et sécrétion de l'A.C.T.H. Leur nature et structure est encore imprécise (SAFRAN, 1977 -263-). Ils sont synthétisés surtout par l'éminence médiane (D.T. KRIEGER, 1977 -170-). Cette synthèse semble obéir à un cycle nycthéméral très proche de celui de l'A.C.T.H. (MARGIT, 1969 -193-). Ils sont libérés dans les capillaires de l'éminence médiane et transportés par le système porte hypothalamo-hypophysaire jusqu'à l'anté-hypophyse où ils vont agir.

L'action des C.R.F. semble elle-même soumise à l'influence des neuro-amines cérébrales. Les données concernant celles-ci sont encore discutées, il semble (MATHIEU 1976 -198- ; MORNEX 1976 -207-) que la noradrénaline soit inhibitrice par l'intermédiaire des récepteurs alpha. La sérotonine intervient également puisque les anti-sérotonines diminuent la réponse hypophysaire à la métopirone (PLONK, 1976 -239- ; CAVIGNINI, 1975 -49-). Elle interviendrait surtout pour contrôler le cycle nycthéméral (REISS, 1968 -253-).

b) Facteurs supra-hypothalamiques, rôle du stress :

L'hypothalamus est soumis à l'influence des centres nerveux supérieurs. C'est ainsi que sa déafférentation entraîne une élévation de son contenu en C.R.F. associée à une diminution de l'A.C.T.H. pituitaire et plasmatique et du cortisol plasmatique (KRIEGER, 1977 -170-) ce qui suggère une libération de C.R.F. diminuée.

Les centres nerveux contrôlent également la réponse au stress puisque celle-ci est diminuée après déafférentation (FELDMAN, 1972 -99-). Normalement les aggressions, tant psychiques que physiques et biologiques, (telle que l'hypoglycémie) entraînent une libération importante d'A.C.T.H. Cette réponse au stress est très rapide et vigoureuse puisque chez l'homme, au cours d'une intervention chirurgicale, l'augmentation de la sécrétion de cortisol suit très vite son début (PLUMPTON, 1969 -243-). Chez le chien, l'A.C.T.H. plasmatique est significativement élevé, deux minutes après l'incision cutanée et atteint rapidement des taux plasmatiques bien supérieurs à ceux nécessaires pour entraîner la sécrétion maximum de cortisol (GANONG, 1974 -111).

Les centres nerveux influent également sur le cycle : la déconnection hypothalamique, chez l'animal, fait disparaître le cycle (VOLOSCHIN, 1968 -310- ; PALKA, 1969 -231-) ; chez l'homme le cycle peut disparaître au cours de maladies cérébrales aiguës (SHOLITON, 1961 -287- ; PERKOFF, -236-) ou chroniques et d'altérations limbiques (KRIEGER, 1966 -168-).

c) Le cortisol plasmatique, le rétro-contrôle négatif :

La régulation de la sécrétion d'A.C.T.H. et de cortisol se fait selon un mécanisme de rétro-contrôle négatif : le cortisol inhibe la production d'A.C.T.H. Toute baisse du cortisol circulant entraîne une augmentation de la sécrétion d'A.C.T.H. et toute hausse un freinage de la sécrétion d'A.C.T.H. Il faut souligner d'emblée que cette propriété du cortisol est partagée par tous les dérivés de synthèse utilisés pour leur propriétés anti-inflammatoires.

= Siège du rétro-contrôle :

Malgré de nombreuses études, il n'est pas encore précisé de façon absolue. On sait qu'après leur administration, les corticoïdes vont se fixer sur le cortex et surtout sur l'hypothalamus et l'hypophyse. Mais la répartition de la fixation varie selon le produit utilisé : la corticostérone se fixe peu sur l'anté-hypophyse et préférentiellement sur les noyaux hypothalamiques alors que la dexaméthasone se fixe plus sur l'anté-hypophyse que sur l'hypothalamus (WAREMBOURG, 1977 -311- ; DE KLOET, 1975 -83-).

Des expériences d'implantations de gluco-corticoïdes on peut retenir qu'une action freinatrice est observé après implantation :
. dans l'hypophyse antérieure (RUSSEL, 1969 -258-),
. dans l'hypothalamus (DAVIDSON et FELDMAN, 1963 -76-)
(DAVIDSON, 1968 -78-)

. dans le système limbique (DAVIDSON et FELDMAN, 1967 -77-)
. dans la région péri-ventriculaire (KENDALL, 1969 -157-)
mais ces expériences sont critiquables en ce sens que ces implants peuvent donner lieu à des diffusions et résorptions sanguines et agir à distance (KENDALL, 1969 -159-) et ne permettent pas de conclure.

Des arguments expérimentaux existent en fait en faveur d'une action aux deux niveaux :

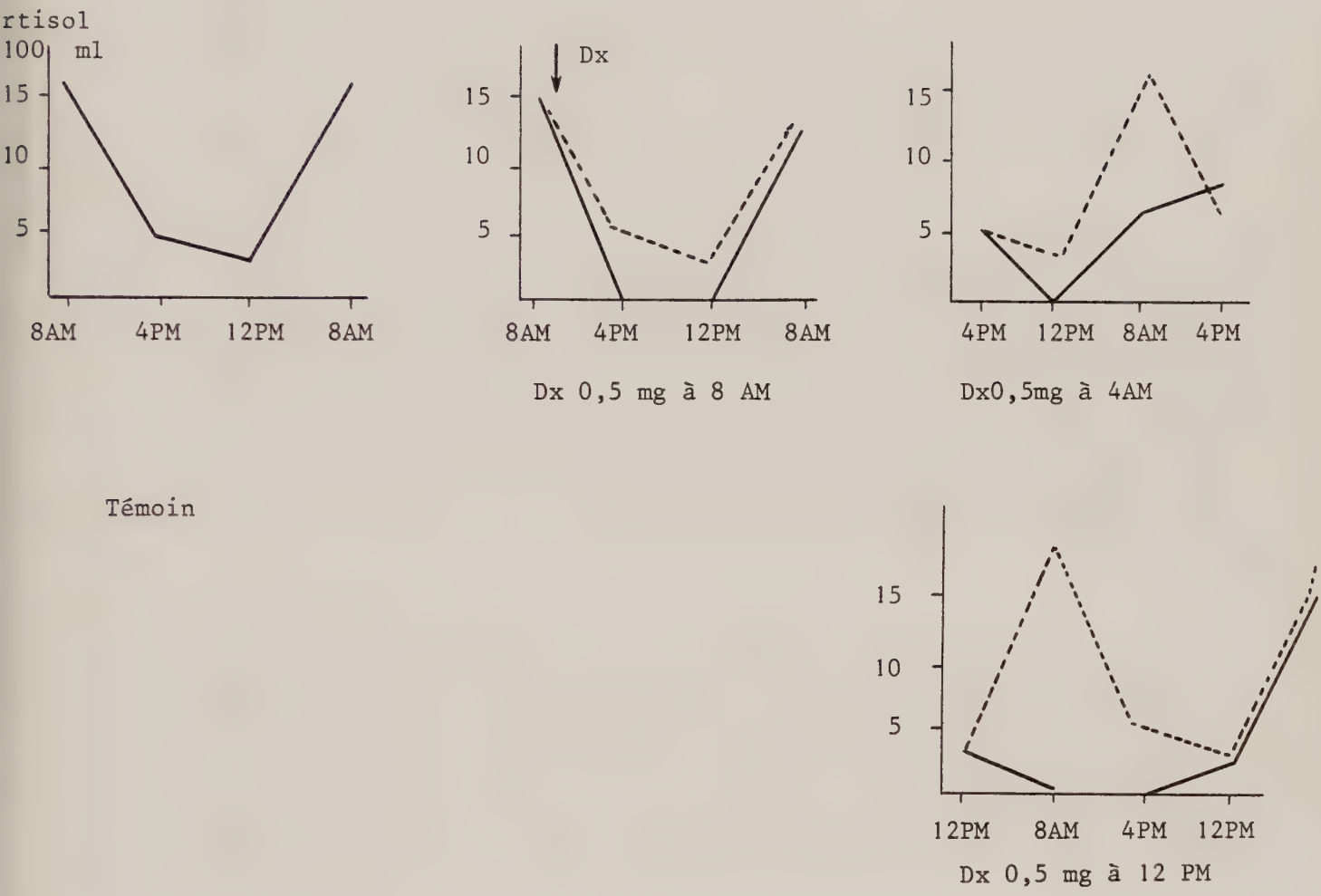
. ainsi il est montré que les gluco-corticoïdes suppriment le release de l'A.C.T.H. par les C.R.F. in vitro (ARIMURA, 1969 -9- ; KRAICER, 1969 -164- et 1970 -165- ; SAYERS et PORTANOVA, 1974 -273- ; MULDER et SMELIK, 1977 (213-) et in vivo (ARIMURA, 1969 -9-). Il n'y a pas d'action inhibitrice de la sécrétion basale, en l'absence de C.R.F., de l'anté-hypophyse in vitro (MULDER et SMELIK, 1977 -213-). Un délai est nécessaire entre l'administration du gluco-corticoïde et l'apparition de l'inhibition et celle-ci est prévenue par l'administration d'actinomycine D (ARIMURA, 1969 -9- ; MULDER et SMELIK, 1977 -213- ; PORTANOVA et SAYERS, 1974 -273-) ce qui suggère que ce blocage nécessite la synthèse d'A.R.N. Une surrénalectomie préalable augmente la sécrétion basale et sous stimulation par les C.R.F. (MULDER et SMELIK 1977 -213- ; PORANOVA et SAYERS, 1974 -244- ; YASUDA, 1976 -320-). Il ne semble pas que les corticoïdes inhibent la synthèse d'A.C.T.H. alors que les C.R.F. stimulent synthèse et libération (MULDER et SMELIK, 1977 -213- ; BUCKINGAAM, 1977 -39-).

. l'hypophysectomie s'accompagne d'une augmentation du contenu hypothalamique en C.R.F. (KRIEGER, 1977 -170-). L'administation de corticoïdes in vivo entraîne des résultats contradictoires : chute pour VERNIKOS-DANELLIS (1965 -305-) et BUCKINGAAM (1978 -39-) élévation précoce pour KRIEGER (1977 -170-) SATO (1975 -270-) suivie d'une chute secondaire pour SATO, élévation pour MULDER (1975 -212-). In vitro VERMES et MULDER (1977 -213-) montrent que corticostérone et dexaméthasone inhibent le release de C.R.F. alors que la surrénalectomie préalable chez le donneur l'élève. Il semble que les corticoïdes inhibent le release puis la synthèse des C.R.F. ce qui expliquerait l'élévation initiale du contenu hypothalamique observée in vivo.

= Variations cycliques du rétro-contrôle :

Le rétro-contrôle négatif est soumis à des variations cycliques au cours de la journée. NICHOLS, NUGENT et TYLER (1965 -224-) étudiant l'effet de l'administration de 0,5 mg de dexaméthasone à des sujets normaux à 8 h. 16 h. et 24 h. constatent que : (fig.2)
. l'administration à 24 h. abolit toute sécrétion d'A.C.T.H. et de cortisol pendant 24 heures ;
. l'administration à 08 h. n'entraîne une suppression que pendant les 12 heures suivantes et permet une sécrétion presque normale d'A.C.T.H. et de cortisol durant la nuit avec un taux sub-normal de cortisol le lendemain à 8 h. ;
. l'administration à 16 h. donne des résultats intermédiaires en réduisant le pic nocturne.

Ces variations cycliques de la sensibilité des centres hypothalamo-hypophysaires au rétro-contrôle négatif ont été confirmées par de nombreux auteurs (GRANT, 1965 -122- ; GUISTI, 1967 -125- ; CERESA, 1969 -51- ; ORTEGA, 1976 -230-). Tous soulignent le plus fort pouvoir freinateur des corticoïdes administrés pendant les premières heures de la nuit. Une autre interprétation de ces données est proposée par PERLOW (1974 -237-) utilisant le cortisol en perfusion comme agent freinateur. Il montre que



- *Figure 2 : VARIATION DE L'IMPORTANCE DE LA FREINATION SELON L'HEURE D'ADMINISTRATION DE LA DEXAMETHASONE*

D'après NICHOLS et NUGENT (1965 -224-)

la durée de la freination est identique quelque soit l'heure d'administration et que la sécrétion reprend ensuite à son niveau habituel pour l'heure considérée.

= Inhibition de la réponse au stress :

Les corticoïdes peuvent inhiber la réponse au stress, mais les doses nécessaires sont importantes et proportionnelles à l'importance de l'agression. La chronologie de l'administration des corticoïdes a aussi son importance. Chez le rat soumis à une perfusion de gluco-corticoïdes, deux périodes d'inhibition ont été décrites : une très précoce, dès le début de la perfusion dépendant de la vitesse d'élévation du taux plasmatique des corticoïdes, et une tardive apparaissant une à deux heures après, dépendant du taux plasmatique atteint. Entre les deux, la réponse au stress est conservée (DALLMAN, 1973 -71-). Chez l'homme, seule l'inhibition tardive semble exister et cette inhibition est inconstante et souvent incompléte (RICHARDS, 1957 -255- ; LIDDLE 1962 -183-). Les voies empruntées par la réponse au stress sont probablement différentes, au moins partiellement de celles du rétro-contrôle.

Puisque le stress provoque une élévation du cortisol plasmatique, et que celui-ci inhibe la sécrétion d'A.C.T.H., on s'attendrait à ce que les sujets soumis à des stress répétés aient des réponses progressivement affaiblies. Il ne semble pas que ce soit le cas (SAKARELLIS, 1975 -264). Cependant, si le premier stress est remplacé par une injection d'A.C.T.H., ou de cortisol simulant le pic de sécrétion produit par un stress, la réponse au stress est réduite, (GANONG 1974 -111-). L'effet freinateur du cortisol doit donc être compensé par une augmentation de la stimulation de la sécrétion d'A.C.T.H., hypothèse qui est appuyée par le fait que chez le rat surrénalectomisé, la réponse de l'A.C.T.H. à un deuxième stress est plus grande que celle au premier (DALLMAN, 1975 -71-).

d) Rétro-contrôle par l'A.C.T.H. :

L'A.C.T.H. peut inhiber sa propre sécrétion (PIAGER, 1962 -238- ; SUSMAN, 1965 -294- ; VERNIKOS-DANELLIS, 1971 -307- ; MOTTA, 1965 -210- ; KITAY, 1959 -162- ; HODGES, 1959 -136- ; MOTTA, 1969 -211-). Cette action a été assimilée à un rétro-contrôle négatif (MOTTA, 1965 -210-) et persiste chez le sujet surrénalectomisé (HODGES, 1959 -136-). L'A.C.T.H. inhibe sa propre synthèse et la sécrétion des C.R.F. par l'hypothalamus (MOTTA, 1969 -211-). Toutes ces expérimentations ont nécessité des doses élevées d'A.C.T.H. et le rôle physiologique de ce mécanisme est probablement limité chez l'homme.

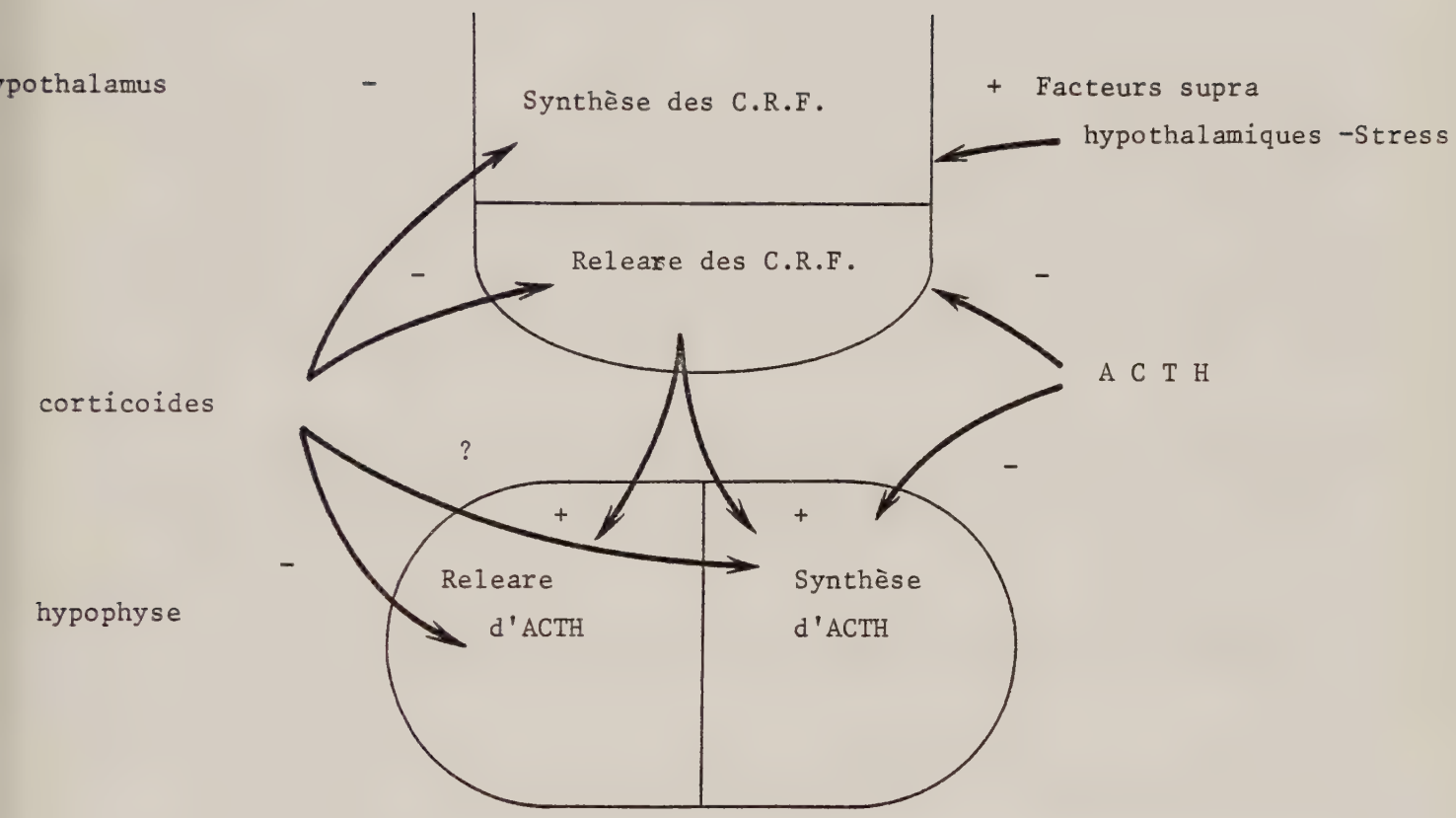
3. *REGULATION DE LA SECRETION D'ALDOSTERONE :*

Elle est complexe et fait intervenir plusieurs systèmes interférant les uns avec les autres (SASSARD, 1971 -269- ; WILLIAMS, 1972 -315- ; LARAGH 1972 -177-) :

. le système rénine-angiotensine,

. la kaliémie,

. l'A.C.T.H. et l'hypophyse.



- *Figure 3* : *SCHEMA DU CONTROLE DE LA SECRETION D'A.C.T.H.*

Le rôle de l'A.C.T.H. semble secondaire par rapport à celui des deux autres systèmes. L'aldostérone ayant pour rôle de régler le capital sodé, et donc volémique de l'organisme, ceux-ci apparaîtront comme les facteurs essentiels de sa régulation.

A. Système rénine-angiotensine (PEACH, 1977 -234-) :

1. Description :

Angiotensines II et III sont le résultat de l'action successive de la rénine d'un enzyme de conversion et d'une aminopeptidase sur un précurseur, l'angiotensinogène, produit par le foie. Ils sont doués de propriétés vaso constrictrices et hypertensives. L'angiotensine II agit surtout sur les vaisseaux, l'angiotensine III surtout sur la glomerulée. Il stimule la production d'aldostérone à des doses inactives sur la tension artérielle (GENEST, 1961 -113-) et sur la sécrétion du cortisol (KAPLAN, 1965 -154-). Il se fixe préférentiellement sur la glomérulée (BRECER, 1973 -33-). Cette fixation est accrue par la déplétion en sodium et la charge en potassium (GLOSSMAN, 1974 -114- ; DOUGLAS, 1976 -90-). Il n'est pas certain qu'elle soit suivie d'une activation de l'adényl-cyclase (KAPLAN, 1965 -154-). L'angiotensine stimule les étapes initiales de la synthèse au niveau du passage cholestérol-delta-5-pregnénélone (MULLER, 1966 -214-). Mais une action sur la conversion corticostérone-aldostérone est possible (HANING, 1970 -126- ; AGUILERA, 1971 -3-) alors qu'il ne semble pas avoir d'action sur les hydroxylases, en particulier la 11-béta-hydroxylase (GANGULY, 1977 -108-). Chez l'homme in vivo, l'action domine sur les étapes initiales (BROWN, 1972 -36-). Le potassium stimule l'action de l'angiotensine (AGUILERA, 1971 -3- ; BROWN 1972 -36- ; FREDLUND, 1977 -104-).

La rénine indispensable à la formation d'angiotensine est un enzyme protéolytique sécrété par les cellules pariétales des artérioles afférentes glomérulaires qui font partie de l'appareil juxta-glomérulaire du rein. Sa libération dépend de nombreux facteurs (DAVIS, 1973 -80- ; OPARIL, 1974 -229-) :

- variations de la pression de perfusion de l'artériole afférente glomérulaire par l'intermédiaire de baro-récepteurs sensibles à la tension de la paroi artérielle : toute baisse de la tension entraîne la sécrétion de rénine ;
- variations de la charge sodée du tube contourné distal par l'intermédiaire de récepteurs de la macula densa. Il n'est pas encore précisé de façon formelle si c'est l'augmentation ou la baisse de la charge sodée qui stimule la libération de rénine ;
- le système nerveux périphérique agit en modifiant le calibre de l'artère afférente glomérulaire et en stimulant directement par des récepteurs béta la sortie de rénine ;
- les prostaglandines stimulent la sortie de rénine (SPEEHART, 1972 -291-) ;
- variations de la natrémie : l'hyponatrémie stimule la sécrétion de rénine. Le rôle du sodium est cependant moindre que celui du volume extra-cellulaire puisqu'une hyponatrémie isolée sans modification de ce volume ne modifie pas la rénine ;
- variations de la kaliémie : l'hypokaliémie stimule la sécrétion de rénine (BRUNNER, 1970 -38-).

2. Mise en jeu du système :

Elle peut se schématiser ainsi : une baisse du volume extra-cellulaire stimule les baro-récepteurs de l'artériole afférente glomérulaire et entraîne une sortie de rénine dans la circulation. Celle-ci transforme l'angiotensinigène en angiotensine qui stimule la production d'aldostérone par la cortico-surrénale. Cette aldostérone induit une réabsorption tubulaire du sodium, ce qui augment le capital sodé et hydrique et la stimulation de la sécrétion de rénine cesse.

3. Rôle trophique :

Le système rénine angiotensine a un rôle trophique sur la glomérulée comme le suggèrent les faits que le régime désodé ou l'injection de rénine accroissent la réponse de l'aldostérone à l'A.C.T.H. et à l'angiotensine (GANONG, 1974 -111- ; AGUILERA, 1971 -3-), que la mise au repos du système rénine angiotensine par un adénome de Conn entraîne une inertie de la glomérulée (BIGLIERI, 1966 -21-), que les nephrectomisés aient une mauvaise réponse de l'aldostérone à l'A.C.T.H. (OLGAARD, 1977 -228-).

B. Kaliémie :

L'administration de potassium augmente et la déplétion potassique diminue la sécrétion d'aldostérone (CANNON, 1966 -45-), indépendamment de toute action par l'intermédiaire du système rénine-angiotensine (KAPLAN, 1965 -154- ; BRUNNER, 1970 -38- ; CORVOL, 1977 -64-). Des modifications minimes (0,1 à 0,5 mEq/l) suffisent à modifier la sécrétion d'aldostérone (DLUHY, 1972 -86 - ; BOYD, 1972 -31- ; HIMATONGKAM, 1975 -135-), ce qui est en faveur d'un rôle physiologique direct de la kaliémie chez l'homme.

Le potassium stimule la synthèse d'aldostérone au niveau du passage cholestérol delta-5-prégnénolone in vitro (MULLER, 1966 -214- ; KAPLAN, 1965 -154-). Un effet sur la conversion corticostérone-aldostérone a été décrit in vitro (HANING, 1970 -126- ; BOYD, 1972 -31-). Chez l'homme in vivo le potassium ne semble agir que sur les étapes initiales de la biosynthèse (BROWN, 1972 -36-).

Indépendamment de son action propre, le potassium potentialise l'action de l'A.C.T.H. et de l'angiotensine sur l'aldostérone (FREDLUND, 1977 -104-). Il est possible que A.C.T.H. et angiotensine agissent en favorisant le transport intra-cellulaire du potassium (BAUMBER, 1971 -15-).

C. A.C.T.H. et hypophyse :

Le rôle de l'A.C.T.H., dans le contrôle de la sécrétion d'aldostérone, reste encore controversé. Il était généralement considéré comme secondaire, bien que l'on sache depuis longtemps que l'A.C.T.H. peut stimuler la sécrétion d'aldostérone (NEWTON et LARGH, 1968 -220-) et que l'hypophysectomie (DAVIES, 1960 -79-) et la dexaméthasome diminuent cette production. En effet, de nombreux arguments plaident contre un rôle physiologique de l'A.C.T.H. :

- l'hypophysectomie entraîne des résultats inconstants sur l'aldostérone et n'est pas suivie d'atrophie de la glomérulée ;
- l'effet d'injections répétées d'A.C.T.H. est transitoire (NEWTON et LARAGH, 1968 -220-) et n'entraîne pas d'hypertrophie glomérulée ;
- les insuffisants anté-hypophysaires ont généralement une aldostéronurie normale et répondent à la déplétion sodée (LIEBERMAN, 1960 -184-) ;

- l'insensibilité cortico-surrénalienne congénitale à l'A.C.T.H. ne s'accompagne pas d'anomalies de l'aldostérone (MIGEON, 1968 -203-), en dehors du défaut de réponse de l'aldostérone à la stimulation par l'A.C.T.H. (SPARF, 1977 -287-).

Mais des faits récents conduisent à reconsidérer ce rôle de l'A.C.T.H. :

- l'hypoglycémie entraîne une élévation de l'aldostéronémie secondaire à celle de l'A.C.T.H. et non de l'A.R.P. (SCUNICHIHATA, 1976 -282-) ;
- il existe un cycle nycthéméral de l'aldostérone superposable à celui du cortisol (WILLIAMS, 1972 -314- ; GRIM, 1974 -124- ; KATZ, 1975 -155-) ;
- NICHOLLS (1975 -225-) montre qu'une perfusion d'A.C.T.H. reproduisant une élévation dans des taux physiologiques de l'A.C.T.H. plasmatique entraîne une augmentation nette de l'aldostéronémie sans variation de la kaliémie ni de l'A.R.P. en régime normo-sodé ;
- la sensibilité de l'aldostérone à la stimulation par l'A.C.T.H. est en régime normosodé identique à celle du cortisol pour KEM (1975 -155-) et en régime désodé identique pour RAYFIELD (1973 -250-), supérieure pour KEM (1975 -158-).

On ne peut donc négliger le rôle de l'A.C.T.H. même si son rôle est en retrait par rapport à ceux de la kaliémie et du système rénine-angiotensine.

L'A.C.T.H. stimule également les étapes initiales de la biosynthèse (KAPLAN, 1965 -154-). Il n'a pas été noté in vitro de stimulation du passage corticostérone-aldostérone.

Des hormones hypophysaires, autres que l'A.C.T.H., interviennent peut être pour régler la sécrétion d'aldostérone. Une action de G.H. est possible puisque LUCIS et VENNING (1960 -188-) trouvent une augmentation de cette sécrétion après administration de G.H. et PALMORE (1970 -232-) montre que G.H. et A.C.T.H. interfèrent pour stimuler la production d'aldostérone chez le rat hypophysectomisé. Ce rôle de G.H. est combattu par Mc COA (1978 -190b). Il est possible que des facteurs hypophysaires inconnus interviennent.

Au total, la production d'aldostérone est réglée principalement par la kaliémie et le système rénine-angiotensine, secondairement par l'A.C.T.H., ces trois facteurs interférant les uns avec les autres :

. le potassium potentialise A.C.T.H. et angiotensine,

. l'A.C.T.H. la réponse au régime désodé,

. la déplétion sodée l'A.C.T.H. et le potassium.

-=-=-=-=-=-

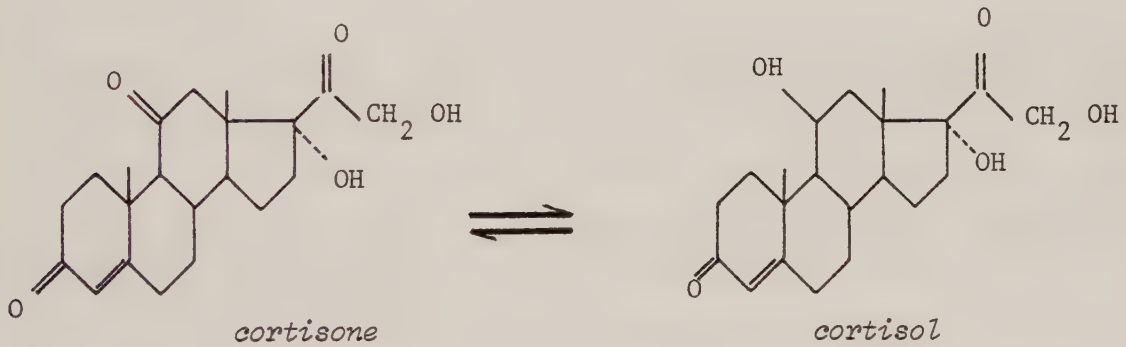
Chapitre II :

- PHARMACOLOGIE DES CORTICOIDES

RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE-

1. STRUCTURE FONDAMENTALE :

Les hormones stéroïdiennes sécrétées par la cortico-surrénale et douées de propriétés anti-inflammatoires sont les gluco-corticoïdes, c'est à dire avant tout le cortisol. La cortisone, recrutée en faible quantité (1/10 du cortisone), doit être transformée en cortisol pour agir. La réaction commandée par les 11-béta-hydroxystéroïde oxydo réductase est réversible. L'équilibre est en faveur du cortisol.



cortisone *cortisol*

Les structures nécessaires à l'action de ces hormones sont (GOUTTE, 1972 -120- ; LECHAT et LAGIER, 1975 -180-) outre le noyau à 21 atomes de carbone :

. la double liaison 4-5,

. la fonction cétone en 3,

. la fonction 11 oxy (ce qui explique que la cortisone doive être transformée en cortisol pour agir),

. la fonction 17-alpha-oxy,

. l'hydroxylation en 21.

En plus de leur pouvoir anti-inflammatoire ces hormones possèdent une action sur le métabolisme glucido-protidique, un pouvoir freinateur hypophysaire et un effet minéralo-corticoïde. Tous les efforts ont tendus à créer des dérivés de synthèse dont le pouvoir anti-inflammatoire soit majoré et les autres effets réduits au minimum. Si la diminution du pouvoir minéralo-corticoïde peut être facilement obtenue, par contre la dissociation entre pouvoir anti-inflammatoire d'une part et pouvoir freinateur et gluco-corticoïde d'autre part ne peut être réalisée et il semble que les structures nécessaires à l'un soient responsables des autres. Il est seulement possible d'exalter ce pouvoir anti-inflammatoire en enrichissant la structure fondamentale.

2. *LES DERIVES DE SYNTHESE* :

A. L'introduction d'une double liaison en 1-2 entraîne une augmentation de l'activité anti-inflammatoire et une diminution de la rétention hydrosodée. Les corticoïdes crées sont la Prednisone (Cortancyl) et la prednisolone (Hydrocortancyl).

L'adjonction ensuite d'un méthyl conduit :

- en 16 au Méthylprednisone (Betalone),
- en 6 au Méthylprednisolone (Medrol).

B. La fixation d'un fluor en 9 donne la fludrocortisone avec augmentation du pouvoir anti-inflammatoire mais aussi pouvoir minéralo-corticoïde majeur réservant ce produit (Florinef) à la correction des déficits en minéralo-corticoïdes.

La fixation d'un hydroxyle ou d'un méthyl en 16 sur les dérivés 9-alpha fluorés va conserver l'action anti-inflammatoire et diminuer suffisamment la rétention hydrosodée pour permettre l'usage à des fins anti-inflammatoires de ces produits. On obtient :

- avec un OH en 16 : Triamcinolone, (Triamcinolone, Kenacort, Tedarol,)
- avec un CH3 en 16-alpha : la déxaméthasone (Dectancyl, Decadron) qui a un pouvoir anti-inflammatoire très important mais au prix d'une freination hypophysaire majeure ;
- avec un CH3 en 16-béta : la bétaméthasone (Celesténé, Betnesol) au pouvoir anti-inflammatoire et freinateur également très marqué.

La fixation du fluor en 6 suivie par une méthylation en 16-alpha donne la paraméthasone (Dilar) au pouvoir anti-inflammatoire et freinateur intermédiaire entre la prednisone et la déxaméthasone.

3. *CLASSIFICATION (cf. tableau)* :

Il est facile de classer les corticoïdes en fonction de leur pouvoir gluco et minéralo-corticoïde. Il est plus difficile de faire une classification précise selon le pouvoir freinateur. De toutes les classifications faites, il ressort que ce pouvoir est indissociable et peut être considéré comme parralèle au pouvoir anti-inflammatoire (JAYLE 1960 -151- ; VANEK 1965 -304 ; MELBY 1974 -202-). Une action freinatrice semble donc être la rançon inévitable d'un corticoïde efficace.

	Nom commun	*Nom commercial*	*Pouvoir minéralo-corticoïde*	*Pouvoir gluco-corticoïde*	*Demi-vie plasmatique*	*Equivalent à 5 mg de prednisone en mg.*	*Pouvoir freinateur*
Gluco-corticoïde pratiquement purs	Cortivazol	Diaster*	0	40-60	-	0,3 - 0,4	
	Betaméthasone	Betnesol* Celestène*	0	20-30	≃ 300 mn	0,75	++++
	Dexaméthasone	Decadron* Dectancyl*	0	20-30	≃ 300 mn	0,75	++++
	Paraméthasone	Dilar*	0	10	≃ 300 mn	2	+++
	Triamcinolone	Triamcinolone* Kenacort* Tedarol*	0	3-5	≃ 200 mn	4	++
Action minéralo-corticoïde minime	Méthylprednisolone	Médrol*	0-0,5	3-5	≃ 200 mn	4	++
	Méthylprednisone	Bétalone*	0-0,5	3-5	≃ 200 mn	4	++
	Prednylidène	Décortilène*	0-0,5	3-4	-	6	++
Action minéralo-corticoïde	Prednisolone	Solupred* Hydrocortancyl* Erbacort* Phortizolone* Predniretard*	0,5-0,8	3-5	200 mn	5	++
	Prednisone	Cortancyl* Urtilone* Inocortyl*	0,5-0,8	3-5	200 mn	5	++
Action minéralo corticoïde importante	Cortisol	Hydrocortisone*	1	1	70-90 mn	20	+
	Cortisone	Cortisone*	0,8- 1	0,8		25	+
Minéralo-corticoïde	9αfluoro hydrocortisone	Florinef*	300-900	10-15	-	1,25	++
	Aldostérone		300-900	0	-	0	0

Chapitre III :

- EXPLORATION FONCTIONNELLE -

1. EXPLORATION FONCTIONNELLE DE LA SECRETION DU CORTISOL :

Elle comprend un test de dépistage, le test à l'eau, un test de stimulation directe de la surrénale par l'A.C.T.H., deux tests de stimulation hypothalamo-hypophysaire globale, test à la métopirone et hypoglycémie insulinique, et un test stimulant théoriquement directement l'hypophyse, le test à la lysine vasopressine.

A. Test à l'eau :

Protocole : le sujet doit être à jeun et couché toute la durée de l'épreuve. Il urine à 7 h. du matin et les urines sont jetées. Il boit un litre d'eau en une demi-heure. Le volume urinaire est ensuite mesuré toutes les heures pendant quatre heures.

Résultat : normalement la quantité d'eau éliminée pendant l'épreuve est supérieure à 70 % du volume ingéré.

B. Test de stimulation de la cortico-surrénale ou test de Thorn :

Protocole : une ampoule de 0,25 mg. de béta-1-24-corticotrophine est administrée en perfusion diluée dans 500 ml de sérum glucosé isotonique de 08 h. à 16 h. On recueille les urines la veille et le jour de la perfusion pour dosage des 17-hydroxystéroïdes par la méthode de Porter et Silber et des 17-cétostéroïdes par la réaction de Zimmerman. Le cortisol plasmatique est dosé en début et en fin de perfusion.

Résultat : normalement les 17-hydroxystéroïdes urinaires atteignent le double du chiffre de base le jour de la stimulation avec un minimum de 10 mg/24 h. Le cortisol plasmatique est doublé avec un minimum de 16 microg/100 ml à 16 h.

C. Tests d'exploration hypothalamo-hypophysaire :

1. Test à la métopirone (LIDDLE, 1959 -182-)

Principe : la métopirone inhibe la 11-béta-hydroxylase qui transforme le composé S en cortisol entraînant ainsi une chute de la cortisolémie.

Celle-ci entraîne une libération par l'anté-hypophyse d'A.C.T.H. qui stimule la surrénale. Du fait du barrage cré par la métopirone celle-ci ne peut répondre que par la sécrétion du composé S dont le taux plasmatique s'élève. Il est éliminé dans les urines sous sa forme tétrahydrogénée (H4S) ou on peut le doser soit avec les 17-hydroxystéroïdes, soit de façon spécifique. La réponse ne peut être normale que si la totalité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est normal.

Protocole : l'épreuve doit être faite après arrêt de tout médicament susceptible de modifier la fonction corticotrope. La métopirone est donnée per os à la dose de 4,5 g en 24 h répartis en six prises de 750 mg. On recueille les urines la veille, le jour et le lendemain de la prise de métopirone pour dosage :

- des 17-cétostéroïdes par la réaction de Zimmerman au métadinitrobenzène en milieu alcalin,
- des 17-hydroxystéroïdes par la méthode de Porter et Silber au chlorhydrate de phenylhydrazine en milieu éthanolsulfurique,
- des H4S après extraction par le tétrachlorure de carbone après adjonction de chloroforme.

On peut également doser A.C.T.H., cortisol et composé S plasmatique à 8 h. du matin avant la première prise et après la dernière prise de métopirone.

Résultats : l'élimination des 17-hydroxystéroïdes urinaires doit atteindre le troisième jour de l'épreuve 15 mg/24 h. L'élimination du H4S, le troisième jour du test, doit atteindre 10 mg/24 h. (CHALENDAR D., 1970 -52-).

Le test à la métopirone dit "court" constitue une variante où les résultats sont jugés uniquement sur les taux d'A.C.T.H. de cortisol et de composé S plasmatique dosés à 8 h du matin avant et après une prise unique de métopirone à 23 h. Ce test à l'avantage de gagner 48 h mais les critères de normalité ne sont pas encore strictement définis. En principe, le composé S plasmatique doit passer de moins de 1 microg/100 ml à plus de 13. L'A.C.T.H. plasmatique s'élève également mais il existe de larges variations individuelles.

2. Hypoglycémie insulinique (GREENWOOD, 1966 -123-)

Principe : l'hypoglycémie fait intervenir un centre hypothalamique sensible aux variations de la glycémie et intervenant dans le contrôle des fonctions corticotropes mais aussi somatotrope et adrénergique.

Protocole : le sujet est à jeun et couché pendant toute l'épreuve. L'insuline est injectée par voie intra-veineuse à la dose de 5 u/m2 de surface corporelle ; la dose est réduite à 1,5 u/m2 en cas d'insuffisance cortico surrénalienne. L'épreuve doit être surveillée et est interrompue si nécessaire par l'injection IV de sérum glucosé hypertonique. Les échantillons de sang sont prélevés avant puis 20, 30, 45, 60 et 120 mn après l'injection d'insuline pour dosage de la glycémie (glucose-oxydase) de la cortisolémie (dosage par compétition) et de l'A.C.T.H. plasmatique (dosage radio-immunologique).

Résultats : la glycémie doit descendre à 0,40 g/l pour que le test soit valable. La cortisolémie passe chez les témoins de 9-10 microg. à plus de 16 à la 60ème mn (20,5 ± 2,7). L'A.C.T.H. s'élève mais, là aussi, les variations individuelles sont larges et il n'y a pas de critères de normalité strictement définis.

3. Test à la lysine vasopressine :

Principe : la lysine-8-vasopressine est un peptide de synthèse possèdant une analogie structurale avec le béta-C.R.F. Son administration provoque, chez le sujet normal, une sortie d'A.C.T.H. suivie d'un pic de cortisol entre la 30ème et la 60ème mn.

Protocole : sujet à jeun et couché durant toute l'épreuve. On fait, au temps témoin, une injection en IM profonde de 10 u de L.V.P. Des prélèvements sanguins pour dosage du cortisol et de l'A.C.T.H. sont faits avant puis 30, 60 et 120 mn après l'injection de L.V.P.

Résultats : Etablis sur seize témoins (MORNEX, 1971 -206-) les critères d'une réponse normale, jugée sur la cortisolémie sont :
- soit un pic supérieur à 12 microg/100 ml,
- soit une augmentation de 5 microg. au moins par rapport au témoin.
La réponse sur l'A.C.T.H. est difficile à juger. Ce test est d'interprétation délicate du fait, d'une part, des incertitudes concernant le mode d'action précis de la L.V.P., d'autre part, des variations spontanées de la cortisolémie pouvant simuler un pic (D. CHALENDAR, 1972 -53-).

4. Le cycle d'A.C.T.H. et de cortisol :

L'établissement de ce cyle permet d'apprécier le fonctionnement de l'hypothalamus corticotrope qui est en grande partie responsable du cycle nycthéméral physiologique. Les prélèvements sanguins sont faits à 08 h, 12 h, 16 h, 20 h. et éventuellement 24 h.

Il existe normalement un taux maximum du cortisol à 8 h et un minimum à 20 h. Le cycle d'A.C.T.H. est légèrement décalé avec un maximum entre 6 h et 8 h et un minimum entre 16 h et 20 h. Le caractère très pulsatile de la sécrétion d'A.C.T.H. rend difficile la mise en évidence de ce cycle.

2. *EXPLORATION FONCTIONNELLE DE LA SECRETION D'ALDOSTERONE :*

Elle doit, pour être valable, être entreprise à distance de tout régime désodé et de toute thérapeutique diurétique.

Une appréciation indirecte peut être fournie par l'étude de l'équilibre hydro-électrolytique de l'organisme par les ionogrammes sanguins et urinaires, mais des résultats précis ne peuvent être obtenus que par les dosages directs de l'aldostérone.

1. Dosage urinaire :

L'aldostéronurie peut être dosée par méthode radio-chimique, chromatographique ou radio-immunologique. Le taux normal est compris entre 5 et 15 microgrammes/24 h. Cette élimination ne représente que 10 % de l'aldostérone sécrétée et n'en est donc qu'un reflet très imparfait. La tétrahydroaldostéronurie représente un meilleur reflet. Elle est normalement comprise entre 30 et 60 microgr./24 h.

2. Dosage plasmatique :

L'aldostérone peut être dosée par méthode radio-immunologique à l'état basal et lors de stimulations, celles-ci pouvant faire appel, soit à la ré-

nine par l'intermédiaire du régime désodé ou du passage de la position couchée à l'orthostatisme, soit à l'A.C.T.H.

a) Stimulation par l'orthostatisme (SASSARD, 1976 -268-) :

On dose A.R.P. et aldostérone plasmatique après une heure au moins de décubitus, puis après 90 minutes d'orthostatisme. Normalement A.R.P. et aldostérone s'élèvent parallèlement :

- aldostérone 20-50 pg/ml couché, 100-150 pg/ml debout,
- A.R.P. : 23,5 ± 3,1 ng/l/mn couché, taux triplé en orthostatisme.

b) Stimulation par l'A.C.T.H. :

On dose l'aldostéronémie au cours d'un test de Thorn sur des prélèvements effectués avant le début et après la fin de la perfusion, le sujet devant rester allongé une heure au moins avant le début de la perfusion.

Chapitre IV :

- O B S E R V A T I O N S -

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien a été exploré chez 25 malades soumis à une corticothérapie. A l'exception de deux cas (1 et 17), la durée du traitement était supérieure à six mois, allant jusqu'à vingt ans. Les données concernant les modalités du traitement et l'affection l'ayant motivé sont rassemblées dans le tableau.

- Le traitement a été poursuivi chez huit malades (observations 1 à 8).

- Le sevrage a été tenté chez quinze :
  - . par relance de la surrénale chez deux malades (obs. 12-13). A ces deux observations ont été ajoutés trois cas de syndrome de Cushing par adénome surrénalien ayant eu, après surrénalectomie unilatérale, une relance par l'A.C.T.H. de la surrénale contro-latérale (obs 9-11).
  - . par arrêt brutal du traitement chez huit (obs. 14 à 21) dont une corticothérapie uniquement cutanée (21).
  - . par passage à un traitement substitutif par la cortisone abaissé progressivement chez cinq (obs. 22 à 26).

- Deux n'ont été explorés qu'après l'arrêt du traitement (27-28). L'exploration a confirmé le succès du sevrage.

La sécrétion d'aldostérone et sa réponse aux stimulations n'a été étudiée que treize fois. La réponse à l'A.C.T.H. étudiée sept fois a été comparée à celle des témoins, d'insuffisants anté-hypophysaires et d'addisoniens. La réponse à l'orthostatisme étudiée onze fois a été comparée à celle d'addisoniens.

L'aldostérone a été dosée par méthode radio-immunologique (Centre de Médecine Nucléaire - Pr. BIZOLLON) ainsi que l'activité rénine plasmatique (Pr. SASSARD, Laboratoire de Physiologie - U.E.R. Grange Blanche).

L'A.C.T.H. a été dosée par radio-immunologie (Centre de Médecine Nucléaire - Pr. BIZOLLON et Laboratoire de Biophysique U.E.R. Lyon-Nord - Dr. BARBIER) et le cortisol par compétition (Pr. REVOL, Hôpital Ste Eugénie et Service du Pr. MALLEIN, Hôpital de l'Antiquaille). Il n'y a pas de différences significatives entre les résultats obtenus dans l'un ou l'autre laboratoire, tant pour l'A.C.T.H. que pour le cortisol.

	Diagnostic	*Corticoïde*	*Durée*	*dose quotidienne moyenne*	*Dose totale*	*Sevrage*
POL...	Epi.thyroïde	Méthyl prednisolone	70j	44,3 mg	3,1 g	Traitement poursuivi
NO...	Fibrose pulmonaire	Méthyl prednisolone	210j	34,3 mg	7,2 g	Traitement poursuivi
BEL...	P. R.	Prednisolone + A.C.T.H.	880j	19,6 mg	17,3 g	Mise à 15mg cortisone
KI...	Aphtose	Prednisone	4015j	27,5 mg	110 g	Traitement poursuivi
MAT...	L.E.D.	Prednisone	3100j	10 mg	30,5 g	Traitement poursuivi
BAS...	Collagènose	Prednisolone	380j	4,21 mg	1,6 g	Traitement poursuivi
DEB...	P.A.N. ?	Prednisone	225j	13,4 mg	3 g	Traitement poursuivi
GUI...	L.E.D.	Prednisone	4560j	10 mg	45,8 g	Traitement poursuivi
M...	Adénome surrénalien	-	-	-	-	Relance par l'ACTH sevrage réussi.
L...	Adénome surrénalien	-	-	-	-	Relance par l'ACTH - Echec
CL...	Adénome surrénalien	-	-	-	-	Relance par l'ACTH sevrage difficile
DUG...	Asthme	Prednisone Triamcinolone	7300j	8-10 mg	>50 g	Relance par l'ACTH - Echec
VAU...	Sarcoïdose	Prednisone	1820j	11 mg	20 g	Relance par l'ACTH - Echec
HEL...	Dyspnée paroxystrique	Prednisone Triamcinolone	7300j	8,5 mg	62 g	Arrêt du traitement sans incident
PR...	P. I.	Prednisone	6500j	8,92 mg	58 g	Arrêt du traitement rebond minime de PR
ALC...	Asthme	Prednisone Triamcinolone	5840j	6-8 mg	>35 g	Arrêt : I.S.A. Asthme+++ Echec
COL...	Hematodermie	Prednisone	80j	25 mg	2 g	Arrêt du traitement sans incident
DEL...	Addison !	Prednisone	7300j	2,5 mg	18,25g	Arrêt du traitement sans incident
BOMB..	Asthme	Méthyl prednisolone	3650j	8,8 mg	12,30g	Arrêt du traitement sans incident
PAV...	Epi.thyroïdien	Prednisone prednisolone	545j	13,65 mg	7,44 g	Arrêt du traitement après deux mois sous cortisone
ASC...	Acné rosacée !	Corticothérapie cutanée	6 ans	-	-	Arrêt du traitement sans incident

Diagnostic		*Corticoïde*	*Durée*	*dose quotidienne moyenne*	*Dose totale*	*Sevrage*
BON...	P.R. sévère	Prednisone	3650j	3,35 mg	12,30g	Passage à cortisone - Arrêt spontané : ISA
BANC..	P.R. poumon rhumatoïde	Prednisone	385j	22,5 mg	8,65 g	Passage à cortisone - Sevrage progressif
ROL...	P. R.	Prednisone	396j	8,80 mg	3,5 g	Passage à cortisone - Rechute P.R.
BER...	P. R.	Prednisone	2000j	9,75 mg	19,5 g	Passage à cortisone - dépendance psychologique
BUJ...	Dyspnée paroxystrique	Triamcinolone	3230j	10 mg	32 g	Passage à cortisone - Sevrage progressif
HOF...	P. R.	ACTH synthèse	4 ans	-	-	Sevrage sans incident
BIL...	P. R.	Prednisone puis pred + ACTH	2 ans	-	-	Inertie transitoire après arrêt Récupération

N° 1 - POL... A. - 78 ans — Service du Pr. MORNEX 8257

Ancun antécédent. Hospitalisée en Octobre 1976 pour un épithélioma anaplasique de la thyroïde, traité par cobaltothérapie et chimiothérapie (Adriamycine, 5' F.U. et Oncovin toutes les trois semaines). Une corticothérapie est commencée le 21 octobre en raison des signes inflammatoires locaux et de l'état général. Elle reçoit successivement :

. du 21 octobre au 4 novembre 1976 : solumédrol* 20 mg/IM deux fois par jour,

. du 4 novembre au 25 novembre : dépomédrol* 40 mg/IM tous les dix jours,

. du 25 novembre au 9 décembre : solumédrol* 20 mg/IM matin et soir,

. du 9 décembre au 31 décembre : solumédrol* 30 mg/IM matin et soir.

Le 30 décembre : aspect Cushingoïde TA 15/8

- Ionogramme sanguin : Ht 41 Na 140 Cl 100 k 4,6 RA 27 Pt 61 urée 0,41

Test de Thorn :

. 30.12.76 : D = 750 ml	Créatinine : 1000 mg/l		750 mg/24 h
	17-cétostéroïde : 1,1 mg/l		0,8 mg/24 h
	17-hydroxystéroïdes : 0,36 mg/l		0,27 mg/24 h
Chromatographie :			
	THS :	0 mg/l	0 mg/24 h
	THE :	0,19 mg/l	0,10 mg/24 h
	THB :	0,01 mg/l	0,01 mg/24 h
	THF + allo THF :	0,23 mg/l	0,17 mg/24 h
	α cortolone :	0,007 mg/l	<0,01 mg/24 h
	β cortolone :	0,03 mg/l	0,02 mg/24 h
	α cortol :	0,01 mg/l	0,009 mg/24 h
. 31.12. : D = 900 ml	Créatinine : 700 mg/l		630 mg/24 h
	17-cétostéroïdes : 2,9 mg/l		2,7 mg/24 h
	17-hydroxystéroïdes : 7,2 mg/l		6,5 mg/24 h

Dosage plasmatique :	8 h	16 h
Cortisol	2 µg/100 ml	11,9 µg/100 ml
Aldostérone	22 pg/ml	166 pg/ml

Stimulation de l'aldostérone par l'orthostatisme : 28/12 (sous 6-8 g NaCl/j)

	A.R.P.	Aldostérone
. Couché	51,5 ng/l/mn	22 pg/ml
. Debout	123 ng/l/mn	194 pg/ml

Dose totale reçue : 3,1 g d'équivalent prednisone.

N° 2 - NO... D. Service du Pr. NOEL

- Diabète I connu depuis 1965

- Découverte d'une fibrose interstitielle diffuse pulmonaire en juin 1975.

La corticothérapie est commencée le 8 août 1975 et comporte successivement :

• Solumedrol* : 20 mg X 2 en IV du 8 au 18 août 1975,
40 mg X 2 en IM du 19 août au 6 septembre,
20 mg X 2 en IM du 6 septembre au 20 octobre ;

• Médrol* : 4 mg X 5 du 20 octobre au 28 octobre,
4 mg X 4 du 28 octobre au 8 novembre 1975
4 mg X 3 du 8 novembre 1975 au 1er avril 1976
4 mg matin et midi, 2 mg le soir à partir du 1er avril 1976.

L'exploration est faite sous ce traitement. La dose totale reçue est de 7,2 g d'équivalent prednisone. Il n'y a pas d'aspect cushingoïde. La T.A. est à 14/9.

Cycle 8 avril 1976

	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	
ACTH	45	45	-	35	30	(pg/ml)
Cortisol	3,5	0,5	0,5	0,5	0,5	(µg/100ml)

Test à la lysine vasopressine 9 avril 1976

	Témoin	30'	60'	120'	
ACTH	35	20	55	75	(pg/ml)
Cortisol	3,5	2	5,5	2,5	(µg/100ml)

Test de Thorn :

- Témoin D = 2.500 ml
Créatinine : 420 mg/l 1050 mg/24 h
17-hydroxystéroïdes : 0,6 mg/l 1,5 mg/24 h
17-cétostéroïdes : 1,4 mg/l 3,5 mg/24 h

- sous ACTH D = 2.100 ml
Créatinine : 420 mg/l 882 mg/24 h
17-hydroxystéroïdes : 4,35 mg/l 9,14 mg/24 h

17-cétostéroïdes : 4,75 mg/l 9,98 mg/24 h

cortisol : 8 h = 4 µg/100 ml 16 h = 11 µg/100 ml

Métopirone (sevrage) :

- Témoin A.C.T.H. : 30 pg/ml
  cortisol : 3,6 µg/100 ml
  S < 1 µg/100 ml

- sous-métopirone
  A.C.T.H. : 105 pg/ml
  Cortisol : 9,9 µg/100 ml
  S : 7,4 µg/100 ml

A.R.P. et aldostérone : 15 avril 1976 (sous 6-8 g NaCl/j)

	A.R.P.	Aldostérone
. Couché	94,3 ng/l/mn	197 pg/ml
. Debout	101 ng/l/mn	376 pg/ml

N° 3 - BEL... L. - 77 ans Service Pr. LEJEUNE 4274

Aucun antécédent. Apparition d'une polyarthrite rhumatoïde en février 1973.

La corticothérapie est commencée en février 1974 et le malade reçoit :

. Solupred* : 2 cp matin et soir,

. Synacthène retard* I.M. deux injections par semaine, dernière injection le 2 mai 1976.

Hospitalisation en mai 1976 pour bilan de la P.R. Le sevrage de la corticothérapie est décidé devant le caractère peu sévère de la maladie. La dose totale reçue est difficile à évaluer du fait du traitement par le synacthène. Le Solupred seul correspond à une dose de 17,3 g d'équivalent prednisone. Il n'y a pas d'aspect cushingoïde, T.A. : 15/7, glycosurie nulle. La corticothérapie est baissée à 2 cp de Solupred/jour le 20 mai à 1 cp le 29 mai. Passage à 15 mg de cortisone le 30 mai. Malade non revu depuis.

Bilan de mai 1976 :

- 15 mai : Ionogramme Sg : Ht 40 Na 136 Cl 97 K 3,7 RA : 27.5 Pr.61 urée 0,30
  Ionogramme U : Na 89, K 71, Cl 92, urée 14,8 (24 h)

Test à l'eau : Solupred

20 mai : 4 cp/j sevrage le matin : 990/1000

28 mai : 1 cp/j sevrage le matin : 370/1000

10 juin : sous 15 mg de cortisone : 330/1000

16 juin : sous 15 mg de cortisone : 650/1000

17 juin : cycle de cortisol : 8 h = 5 µg/100ml 12 h = 5 µg/100ml
16 h = 4,2 µg/100 ml 20 h = 3,3 µg/100ml
24 h = 3,3 µg/100 ml

A.C.T.H. non dosé.

Test de Thorn :

. 18 mai D = 1360 ml

Créatinine	580 mg/l	790 mg/24 h
17-cétostéroïdes	3,25 mg/l	4,42 mg/24 h
17-hydroxystéroïdes	2,1 mg/l	2,86 mg/24 h

. 19 mai D = 1300 ml

Créatinine	780 mg/l	1015 mg/24 h
17-cétostéroïdes	5,62 mg/l	7,31 mg/24 h

17-hydroxystéroïdes : 5,7 mg/l 7,41 mg/24 h

Cortisol plasmatique :

8 h	16 h
8,8 µg/100ml	11,2 µg/100ml

N° 4 - KIR... M. - 40 ans *Service Pr. MOULIN 10.086*

Mr. KIR... est traité pour une aphtose depuis 1966 et a pris successivement :

. Cortancyl* : 40 mg/j de 1966 à 1970

. Cortancyl* : 20 mg/j de 1970 à 1977

(soit 1 cp matin, 2 cp à midi, 1 cp le soir).

Il n'existe pas d'aspect cushingoïde, la T.A. est à 14/9. L'H.G.P. orale est perturbée (glycémie (g/l) : 1,70 - 2,14 - 2,70 - 2,06 - 1,35). L'examen révèle un goître diffus simple (T_3 31,8 % T_4 ,6 I.T.L. 6,6). L'exploration est faite sous 10 mg de Cortancyl, soit 1 cp matin et soir depuis le 1er février 1977. La dose totale reçue est de 110 g de prednisone.

- Test à l'eau 7 février 1977 : 730/1000

- Cycle 9 février 1977

	8 h	12 h	16 h	20 h	
Cortisol	2,4	9	3,3	2,4	(µg/100 ml)
A.C.T.H.	20	20	10	18	(pg/ml)

- Test de Thorn :

9 février 1977 : D = 1300 ml

Créatinine	1160 mg/l	1508 mg/24 h
17-cétostéroïdes	2,7 mg/l	3,5 mg/24 h
17-hydroxystéroïdes	3,4 mg/l	4,4 mg/24 h

10 février 1977 : D = 1750 ml

Créatinine	1108 mg/l	2065 mg/24 h
17-cétostéroïdes	2,3 mg/l	4 mg/24 h
17-hydroxystéroïdes	3 mg/l	5,3 mg/24 h

Cortisol plasmatique :

8 h	16 h
3,6 µg/100 ml	10,5 µg/100 ml

Aldostérone plasmatique :

8 h	16 h
< 20 pg/ml	71 pg/ml

- Stimulation de l'aldostérone par l'orthostatisme (sous 6-8 g NaCl/j)

	A.R.P.	Aldostérone
Couché	23,2 ng/l/mn	62 pg/ml
Debout	54,3 ng/l/mn	255 pg/ml

La corticothérapie est poursuivie (10 mg Cortancyl/jour)

N° 5 - Mme MAT... A. Service Pr. LEJEUNE 2066

L.E.D. diagnostiqué en janvier 1965. La corticothérapie est commencée en janvier 1968 et la malade reçoit successivement :

. Cortancyl* 5 : 2 cp/j jusqu'en 1972,

. 1972, à l'occasion d'une poussée évolutive, la corticothérapie est passée à 60 mg/j Solupred* pendant un mois,

puis 40 mg/j Cortancyl* abaissés à 10 mg/j en quelques mois ;

. 1973 : nouvelle poussée ; elle reçoit :

- Cortancyl* : 20 mg/j du 25 janvier au 28 mai,
- baisse progressive à 7 mg/j jusqu'en juin,
- Cortancyl* : 7 mg/j de juin au 5 septembre 1973,
- Cortancyl* : 6 mg/j du 5 septembre 1973 au 1er octobre 1974,
- Cortancyl* : 5 mg/j (2,5 mg matin et soir) à partir du 1er octobre 1974.

Hospitalisation en mai 1976. La dose totale reçue est de 30,5 g d'équivalent-prednisone. Il n'existe pas de signes cliniques de L.E.D. Il n'y a pas d'aspect cushingoïde (alors qu'il existait en 1973). T.A. à 13/6 glycosurie nulle.

Bilan : 5 mai 1976

- Ionogramme Sg : Ht 42, Na 137, K 4,2, Cl 99, RA 27,5, Pt 80, urée 0,43, glycémie 0,80

- Test à l'eau sous sevrage : 520/1000

- Cycle sous 5 mg de Cortancyl :

	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	
cortisol	10,5	6,5	2	1	Q.I.	(µg/100 ml)
A.C.T.H.	130	75	10	Q.I.	30	(pg/ml)

- Pas de test de Thorn.

La corticothérapie est poursuivie (Cortancyl* 5mg/j)

N° 6 - BAS... C. - 57 ans *Service Pr. MOULIN 19.686*

Mme BAS... C. est soignée pour collagénose : ed de Raynaud à 18 ans, sclérodactylie et télangiectasie en 1965, H.T.A. depuis 1967, polyarthrite inflammatoire depuis 1966. Pleurésie en mai 1976. Anticorps antinucléaires > 1/16.000 en 1973. Elle prend 1 cp de Solupred* le matin depuis mai 1976, associé à 6 gélules de Profenid* par jour.

Hospitalisation en mars 1977. La dose totale reçue est de 1,6 g d'équivalent-prednisone. Il n'y a pas d'aspect cushingoïde, la glycosurie est nulle. L'H.T.A. à 22/10 préexistait à la corticothérapie.

Bilan : sous Solupred* 1 cp le matin

16 mars 1977 :

. Ionogramme Sg : Ht 49, Na 140, K 4,0, Cl 102, RA 27,5, Pt 72, urée 0,48

. Ionogramme urinaire : Na 74, K 30, Cl 72, urée 10 (24 h).

. Test à l'eau : 1160/1000

17 mars 1977 : cycle :

	8 h	12 h	16 h	20 h	
Cortisol	7,2	6,8	6,0	6,3	(µg/100 ml)
A.C.T.H.	30	40	25	35	(pg/ml)

Test de Thorn :

. 21 mars : D = 2800 ml

Créatinine : 360 mg/l 1008 mg/24 h

17-cétostéroïdes : 0,8 mg/l 2,2 mg/24 h

17-hydroxystéroïdes : 1,2 mg/l 3,4 mg/24 h

. 22 mars : D = 3000 ml

Créatinine : 280 mg/l 840 mg/24 h

17-cétostéroïdes : 0,9 mg/l 2,7 mg/24 h

17-hydroxystéroïdes : 1,1 mg/l 3,3 mg/24 h

Cortisol :

8 h	16 h
9,3 µg/100 ml	30,9 µg/100 ml

Aldostérone :

8 h	16 h
273 pg/ml	415 pg/ml

Poursuite de la corticothérapie.

N° 7 - DEB... E. - 30 ans *Service Pr. LEJEUNE* *3.714*

Mme DEB... est suivie pour une infiltration et rétraction du mollet gauche dont l'étiologie est difficile à affirmer : périartérite noueuse probable. Elle suit une corticothérapie depuis octobre 1975 :

. Cortancyl* : 3 cp matin et midi du 20 octobre au 5 novembre 1975,
3 cp matin, 2 cp midi du 5 novembre au 3 décembre 1975,
3 cp matin, 1 cp midi du 3 décembre 1975 au 11 février 1976,
puis baisse de 1 mg tous les cinq jours jusqu'à 2 cp/j.

Hospitalisation en juin 1976. La dose totale reçue est alors de 3 g de prednisone. Il n'y a pas de syndrome cushingoïde, T.A. 12/6. Le bilan est fait sous 2 cp de Cortancyl* le matin.

- 23 juin 1976 :

. Ionogramme sanguin : Ht 41, Na 140, K 3,7, Cl 108, RA 25,4, Pt 64, urée 0,25

. Cycle de cortisol :

8 h	12 h - 16 h	20 h	24 h
12,5	2,5	1	-

- Test de Thorn :

. 26 juin 1976 : D = 1360 ml

Créatinine	1060 mg/l	1440 mg/24 h
17-cétostéroïdes :	1,87 mg/l	2,54 mg/24 h
17-hydroxystéroïdes :	3,4 mg/l	4,63 mg/24 h

. 27 juin 1976 : D = 1600 ml

Créatinine	940 mg/l	1505 mg/24 h
17-cétostéroïdes :	4,25 mg/l	6,9 mg/24 h
17-hydroxystéroïdes :	3,5 mg/l	5,6 mg/24 h

Cortisol :

8 h	16 h
12,5 µg/100 ml	20,5 µg/100 ml

- Stimulation de l'aldostérone par l'orthostatisme : 24 juin 1976 (6-8 g Na Cl/j)

	A.R.P.	Aldostérone
· Couchée	84,5 ng/l/mn	75 pg/ml
Debout	219 ng/l/mn	261 pg/ml

La corticothérapie est poursuivie.

N° 8 - GUI... G. - 52 ans Service Pr. LEJEUNE 4.280

Suivie pour L.E.D. depuis 27 ans (polyarthralgies, péricardite, pleurésie, anémie hémolytique et thrombopénie). La corticothérapie a été commencée le 1er janvier 1964 sous forme de prednisone, 5 mg matin et soir et poursuivie ainsi jusqu'en juin 1976.

Bilan en juin 1976 sous 5 mg X 2 de prednisone. La dose totale reçue est de 45,8 g. Pas d'aspect cushingoïde, glycosurie nulle. T.A. 12,5/6,5.

- 20 juin 1976 :
  . Ionogramme sanguin : NA 142, K 4,4, Cl 104, RA 30,4, urée 0,71, Pt 72 g/l
  . Ionogramme urinaire (/24 h) : NA 194, K 35, Cl 154, urée 15,4

- 21 juin 1976 :
  . Test à l'eau (sevrage) 480/1000

- 22 juin 1976 :
  . Cycle

	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	
cortisol	4	6	4,5	4,5	2	(µg/100 ml)

- Test de Thorn :
  . 29 juin, Témoin : D = 1000 ml
  Créatinine 1450 mg/24 h
  17-cétostéroïdes : 4,5 mg/24 h
  17-hydroxystéroïdes : 5,7 mg/24 h

  . 29 juin, sous ACTH : D = 420 ml
  Créatinine 2050 mg/l 860 mg/24 h
  17-cétosatéroïdes : 8,12 mg/l 3,41 mg/24 h
  17-hydroxystéroïdes : 15,1 mg/l 6,31 mg/24 h

  Cortisol : 8 h : 8,5 16 h : 11

- Test à la lysine vasopressine : 25 juin 1976

	Témoin	30'	60'	120'	
A.C.T.H.	20	50	-	-	(pg/ml)
Cortisol	9	2	9,5	6,5	(µg/100 ml)

- A.R.P. Aldostérone - 22 juin 1976 (sous 6-8 g NaCl/j)

	Couché	debout
A.R.P.	24,9	152
Aldostérone	< 20	268

N° 9 - Mme M.... S. - née le 17.03.37 Service Pr. MORNEX 4.883

Syndrome de Cushing. Début en 1964 au cours d'une grossesse. Rétrocession spontanée. Reprise évolutive en décembre 1973. Premier bilan en mai 1974.

- Test de Thorn :

17-hydroxystéroïdes	23,4	67,6 mg/24 h
17-cétostéroïdes	11,9	186 mg/24 h

- Métopirone :

17-hydroxystéroïdes	7,5	9,8	49,5
17-cétostéroïdes	5,6	7,7	11,7
T.H.S.	0	9,1	42,5

- Dectancyl :

17-hydroxystéroïdes	8	8	7,2
17-cétostéroïdes	10,6	15,2	8,85

- Taux d'A.C.T.H. avant métopirone : 5 ; sous : 21 ; après : 12 ; L.V.P. témoin 10 pg/ml, à 30' 42 pg/ml. Traitement par radiothérapie hypophysaire.

Deuxième bilan en octobre 1974 :

- Dectancyl :

17-hydroxystéroïdes	8,5	et	11,9
17-cétostéroïdes	6,1	et	6,8

- Métopirone :

17-hydroxystéroïdes	12,5	16,4	43,5
17-cétostéroïdes	7	5,4	11
T.H.S.	0	13,5	36,5

- Taux d'A.C.T.H. avant métopirone : 31 ; après 97 ; L.V.P. témoin 28, 30' 30 pg/ml. Traitement par op'DDD.

Troisième bilan en octobre 1975 :

- Test de Thorn :

17-hydroxystéroïdes	21,6	et	27,6
17-cétostéroïdes	6,4	et	15,6

- Taux d'A.C.T.H. :

8 h	12 h	16 h	20 h
< 10	13	88	14

Diagnostic d'adénome qui est localisé à la surrénale droite. Intervention en décembre 1975 : ablation de l'adénome surrénalien droit. Traitement en post opératoire :

. synactène 0,5 tous les deux jours du 20 décembre au 4 janvier 1976,
. tous les trois jours ensuite ;

. Cortisone 25 mg/j du 20 décembre au 29 décembre,
20 mg/j du 20 décembre au 27 décembre,
15 mg/j du 27 décembre au 1er janvier 1976,
10 mg/j du 1er janvier au 9 janvier,
5 mg/j du 5 janvier au 9 janvier.
arrêt cortisone et synactène le 9 janvier 1976.

- Le 7 janvier 1976 (sous 0,5 mg synactène et 5 mg cortisone) :
  17-hydroxystéroïdes : 19,8 mg/24 h
  17-cétostéroïdes : 5,9 mg/24 h
- le 12 janvier 1976 :
  17-hydroxystéroïdes : 1,9 mg/20 h
  17-cétostéroïdes : 2,1
- le 13 janvier 1976 : (sous 1 mg de synactène)
  17-hydroxystéroïdes : 19,5
  17-cétostéroïdes : 3,1
- le 19 janvier 1976 : (sous 1 mg de synactène)
  17-hydroxystéroïdes : 24,7
  17-cétostéroïdes : 5,2

Reprise du synactène* 1 mg deux fois par semaine jusqu'en mars, puis tous les cinq jours jusqu'en octobre. Passage au Cortrosyn* toutes les semaines. Dernière injection le 23 novembre 1976. Asthénie et myalgies à distance du Cortrosyn* sur un fond dépressif important.

Bilan de décembre 1976 :

. 2 décembre 1976 :

Cycle	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h
Cortisol	1,2	0,9	0,6	0,3	0,1
A.C.T.H.	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10

D = 1200 ml

Créatinine	850 mg/l	1020 mg/24 h
17-cétostéroïdes	0,4 mg/l	0,5 mg/24 h
17-hydroxystéroïdes	1,5 mg/l	1,8 mg/24 h

. 3 décembre 1976 : cortrosyn* I.M.

Test de thorn :

. 6 décembre 1976 : D = 2000 ml

Créatinine	620 mg/l	1240 mg/24 h
17-cétostéroïdes	1,2 mg/l	2,4 mg/24 h
17-hydroxystéroïdes	1,3 mg/l	2,6 mg/24 h

. 7 décembre 1976 : D = 1800 ml

Créatinine	620 mg/l	1116 mg/24 h
17-ceto	3 mg/l	5,4 mg/24 h
17-O.H.	12,5 mg/l	22,5 mg/24 h

Cortisol : 8 h : 3,3 - 16 h : 21 (µg/100 ml)

Aldostérone : 8 h : < 20 - 16 h : 66 (pg/ml)

Test à la Métopirone : témoin : celui du test de Thorn

. 9 décembre 1976 : D = 1300 ml

Créatinine	830 mg/l	1076 mg/24 h
17-ceto	1,5 mg/l	2 mg/24 h
17-O.H.	6,6 mg/l	8,6 mg/24 h
T.H.S.	6,2 mg/l	8 mg/24 h

. 10 décembre 1976 : D = 900 ml

Créatinine	1340 mg/l	1206 mg/24 h
17-ceto	3 mg/l	2,7 mg/24 h
17-O.H.	15 mg/l	13,5 mg/24 h
T.H.S.	13,7 mg/l	12,3 mg/24 h

	9 décembre à 8 h	10 décembre à 8 h
A.C.T.H.	< 10	< 10
Cortisol	5,9	3,2
S	< 0,1	2,6

Stimulation de l'aldostérone pour l'orthostatisme :

6 décembre 1976

	A.R.P.	Aldostérone
Couché	8,6	< 20
Debout	24,6	194

Arrêt du cortrosyn sans incident.

N° 10 - M. L... Pierre — Service Pr. MORNEX — 1.543

Syndrome de cushing par adénome surrénalien. Diagnostic en septembre 1969 alors que les premiers signes remontent à 18 mois. Bilan pré-opératoire :

- Métopirone :
  - . Témoin 26 août 1969
    - 17-ceto : 4,1 mg/24 h
    - 17-O.H. : 13,57 mg/24 h
  - . sous métopirone 7 septembre 1969
    - 17-ceto : 2,25 mg/24 h
    - 17-O.H. : 12,5 mg/24 h
    - T.H.S. : 11,2 mg/24 h
  - . après métopirone 8 septembre 1969
    - 17-ceto : 3,08 mg/24 h
    - 17-O.H. : 22,4 mg/24 h
    - T.H.S. : 11,2 mg/24 h
- Liddle
  - . Témoin 26 août 1969
    - 17-ceto : 4,1 mg/24 h
    - 17-O.H. : 13,57 mg/24 h
  - . freinage faible 31 août
    - 17-ceto : 2,5 mg/24 h
    - 17-O.H. : 10,5 mg/24 h
  - . freinage fort 2 septembre
    - 17-ceto : 5,46 mg/24 h
    - 17-O.H. : 13,50 mg/24 h

Traitement pré-opératoire par l'aminogluthétimide à partir du 9 septembre. Le 25 septembre : 17-O.H. 2,25 mg/24 h. Intervention sous corticothérapie le 5 octobre. L'arrêt de la cortisone cinq jours entraîne l'apparition de fièvre qui disparait à la reprise du traitement qui est poursuivi jusqu'au 22 octobre.

Test de Thorn après arrêt de la cortisone :

. 26 octobre : D = 700 ml

17-ceto :	1,5 mg/l	1,05 mg/24 h
17-O.H. :	0,6 mg/l	0,42 mg/24 h

. 27 octobre : D = 750 ml

17-ceto :	2,5 mg/l	1,87 mg/24 h
17-O.H. :	1,2 mg/l	0,9 mg/24 h

Traitement par cortisone 20 mg/j et synacthène 1 mg tous les trois jours à partir du 30 octobre 1977 :

. 10 novembre, deux jours après le synacthène :

D = 1600 ml

17-Ceto	1,7 mg/l	3,72 mg/24 h
17-O.H.	0,9 mg/l	1,44 mg/24 h

. 11 novembre, jour du synacthène :

D = 1100 ml

17-Ceto	3,2 mg/l	3,52 mg/24 h
17-O.H.	4,2 mg/l	4,62 mg/24 h

Très nette amélioration de l'état clinique sous ce traitement : disparition de l'asthénie. Départ avec cortisone 20 mg/j et deux synacthène 1 mg par semaine. Arrêt progressif de la cortisone en quinze jours à partir du 19 février 1970 et passage à 1 mg de synacthène par semaine entraînant réapparition de l'asthénie, douleur diffuse. T.A. 12/6.

Deuxième séjour : le 7 avril 1970 dernière injection de synacthène le 4 avril.

Test de Thorn :

. 7 avril

D = 1900 ml

17-ceto : 1,6 mg/l	3,04 mg/24 h
17-O.H. : 1,02 mg/l	2,4 mg/24 h

. 8 avril

D = 1500 ml

17-ceto : 2,6 mg/l	3,9 mg/24 h
17-O.H. : 1,3 mg/l	2 mg/24 h

1 mg de synacthène retard le 11 avril et test à la Métopirone :

. 12 avril 1970 :

D = 1200 ml

17-ceto : 0,5 mg/l	0,55 mg/24 h
17-O.H. : 0	0
T.H.S. 0	

. 18 avril 1970 :

D = 1100 ml

17-ceto : 0,5 mg/l	0,55 mg/24 h
17-O.H. : 0	0
T.H.S. 0	

. 19 avril 1970 :

D = 1050 ml

17-ceto :	0,3 mg/l	0,31 mg/24 h
17-O.H. :	0	0
T.H.S.	0	

Test à la métopirone très mal supporté avec chute de la T.A. à 7,5. Mise sous cortisone 10 mg/j et synacthène 1 mg/2jours entraînant une très nette amélioration de l'état clinique.

Troisième séjour : 2 septembre 1970 : arrêt du synacthène le 1er septembre.

. 3 septembre : test à l'eau : 1405/1000

Test de Thorn :

. 3 septembre : D = 1500 ml

17-ceto :	1,01 mg/l	1,51 mg/24 h
17-O.H. :	0	0

. 4 septembre : D = 1600 ml

17-ceto :	2,3 mg/l	3,68 mg/24 h
17-O.H. :	0,6	0,96

Arrêt du synacthène et mise sous cortisone : 20 mg à partir du 10 septembre, 30 mg à partir du 18 septembre, 40 mg à partir du 1 décembre. Persistance de l'asthénie mais test à l'eau le 1er avril 1971 à 150 % et T.A. 15/10. On reprend le synacthène : 0,5 mg deux fois par semaine et on baisse la cortisone à 10 mg/j. 18 avril 1971 : T.A. 16/10. Test à l'eau 16/10

Quatrième séjour : 28 septembre 1971 une semaine après l'arrêt de la cortisone.

. 1er octobre 1971 : test à l'eau 140 %

Test de Thorn :

. 28 septembre : D = 1700 ml

17-ceto :	4,1 mg/l	6,97 mg/24 h
17-O.H. :	1,5 mg/l	2,55 mg/24 h

. 29 septembre : D = 1900 ml

17-ceto :	-	-
17-O.H. :	2,1 mg/l	3,99 mg/24 h

Départ avec synacthène 1 mg une fois par semaine. Réapparition de l'asthénie quatre jours après l'injection. Passage à synacthène 1 mg tous les trois jours et reprise de la cortisone 15 à 20 mg/j. Traitement suivi depuis :

27 novembre 1974 : T.A. 14/10 - Test à l'eau : 90 %.

N° 11 - Mme CL... M.Th. - Née le 7.11.39 *Service Pr. MORNEX 7.459*

Syndrome de cushing dont les premiers signes remontent en 1975. Sémiologie nette depuis mai 1974. Hospitalisation le 2 février 1976.

- 3 février 1976 :

Cycle	8 h	12 h	16 h	20 h
Cortisol	13,2	12,1	9,9	7,8
A.C.T.H.	12	12	20	4

- Test de Liddle

. Témoin 8 février 1976 :

D = 1800 ml

Créatinine : 1422 mg/24 h

17-ceto : 3,3 mg/l 5,9 mg/24 h

17-O.H. : 6,3 mg/l 11,3 mg/24 h

. Freinage faible, 10 février 1976 :

D = 900 ml

Créatinine : 828 mg/24 h

17-ceto : 3,9 mg/l 3,5 mg/24 h

17-O.H. : 10,1 mg/l 9,1 mg/24 h

. Freinage fort, 12 février 1976 :

D = 1900 ml

Créatinine : 1356 mg/24 h

17-ceto : 3,7 mg/l 7 mg/24 h

17-O.H. : 6,4 mg/l 12,1 mg/24 h

- Test à la métopirone :

. 18 février 1976 :

D = 1900 ml

Créatinine : 1748 mg/24 h

17-ceto : 4,7 mg/l 8,9 mg/24 h

17-O.H. : 7,8 mg/l 14,8 mg/24 h

H_4 S : 0 0

. 19 février 1976 :

D = 1750 ml

Créatinine : 1330 mg/24 h

17-ceto : 3,1 mg/l 5,4 mg/24 h

17-O.H. : 5,7 mg/l 9,9 mg/24 h

H_4 S : 3,0 mg/l 5,2 mg/24 h

. 20 février 1976 :

D = 2000 ml

Créatinine : 840 mg/24 h

17-ceto : 2,3 mg/l 4,6 mg/24 h

17-O.H. : 6,2 mg/l 12,4 mg/24 h

H_4 S : 6,0 mg/l 12,0 mg/24 h

- Test de Thorn :

. 14 février : D = 1150 ml

17-ceto : 3,4 mg/l 7,3 mg/24 h

17-O.H. : 7,0 mg/l 15 mg/24 h

. 15 février : D = 2300 ml

17-ceto : 6,0 mg/l 13,8 mg/24 h

17-O.H. : 17,2 mg/l 39,5 mg/24 h

- 8 mars 1976 : surrénalectomie gauche pour adénome. Mise sous cortisone 25 mg/j et synacthène 0,5 mg 1j/2.

- Le 20 mars : test à l'eau 1236/1000.

- Les 21-22 et 23 mars : 1 mg de synacthène IM avec 10 mg de cortisol.

- Les 21-22 et 24 mars : test à l'eau 1015/1000.

- Test de Thorn :

. 25 septembre : D = 1600 ml

Créatinine : 1296 mg/24 h

17-ceto : 4,4 mg/l 7,0 mg/24 h

17-O.H. : 8,3 mg/l 13,3 mg/24 h

. 26 mars : D = 1900 ml

Créatinine : 1178 mg/24 h

17-ceto : 3,5 mg/l 6,6 mg/24 h

17-O.H. : 10,1 mg/l 19,2 mg/24 h.

Départ sans traitement le 27 mars 1976.

16 mai 1976 : nouvelle hospitalisation en urgence en raison d'une asthénie majeure avec anorexie, nausées, vomissements, diarrhées. T.A. à 11/7 au lieu de 15/10. Test à l'eau impossible.

. 17 mai : Cycle du cortisol :

8 h	12 h	16 h	20 h	24 h
3,9	3,0	0,6	1,2	0,6

A.C.T.H. :

8 h	12 h	16 h	20 h	24 h
125	168	100	84	94

D = 1100 ml

Créatinine : 1276 mg/24 h

17-ceto : 2,6 mg/24 h

17-O.H. : 2,8 mg/24 h

Test de Thorn :

. 18 mai : D = 1550 ml

Créatinine : 1000 mg/24 h

17-ceto : 2,4 mg/24 h

17-O.H. : 2,9 mg/24 h

. 19 mai : D = 1600 ml

Créatinine : 1100 mg/24 h

17-ceto : 2,9 mg/24 h

17-O.H. : 11,5 mg/24 h

Départ le 20 mai avec prescription de synactène : 0,5 à J_1, J_4, J_9, J_{16}, J_{26}, J_{46}. En fait, la malade ne peut espacer les injections de plus de sept jours.

21 juin 1976 : nouveau séjour en raison d'asthénie, anorexie et nausée apparaissant quatre jours après l'injection de synacthène. T.A. 11/8. Test à l'eau six jours après l'injection de synacthène : 839/1000.

Métopirone :

. 22 juin 1976 : D = 1150 ml

Créatinine : 1173 mg/24 h

17-ceto : 0,6 mg/1 0,7 mg/24 h

17-O.H. : 0,9 mg/1 1,0 mg/24 h

H_4 S 0 0

. 23 juin 1976 : D = 750 ml

Créatinine : 1117 mg/24 h

17-ceto : 0,8 mg/1 0,6 mg/24 h

17-O.H. : 1,2 mg/1 0,9 mg/24 h

H_4 S : 0,8 mg/1 0,6 mg/24 h

. 24 juin 1976 : D = 550 ml

Créatinine	: 1199 mg/24 h	
17-ceto	: 1,9 mg/1	1 mg/24 h
17-O.H.	: 3,5 mg/1	1,9 mg/24 h
H_4 S	: 3,2 mg/1	1,7 mg/24 h

Arrêt de toute thérapeutique le 3 juillet 1976.

Consultation le 8 octobre 1976. La malade n'a eu qu'une seule injection de synacthène le 19 septembre mais a eu nausées et vomissements tout le mois de juillet. T.A. 15/9. Test à l'eau 1155/1000. Pas de nouvelle exploration. Non revue depuis.

Au total sevrage réussi à la deuxième tentative, mais laborieux et au prix de signes évocateurs d'insuffisance surrénalienne pendant un mois.

N° 12 - Mme DUG... A. - 63 ans Service Pr. MORNEX 5.456

Asthme sévère depuis 1950. Début de la corticothérapie en 1956 à très fortes doses : Cortancyl* 80 mg/j, puis successivement Triamcinolone*, Solumedrol*, Celestène*, Médrol* à des doses inconnues jusqu'en 1966.

De 1966 à 1969, traitement par le synacthène à une fréquence inconnue.

En 1969, passage au Dépomedrol 40 I.M. tous les mois d'abord, puis toutes les trois semaines et enfin tous les quinze jours en raison de l'apparition d'une asthénie physique et psychique les dix derniers jours précédant chaque injection.

Première hospitalisation le 29 juillet 1974.

La dose de corticoïdes reçue ne peut être chiffrée précisément. Elle est surement supérieure à 50 g d'équivalent prednisone. Il existe une asthénie importante et à l'examen un état cushingoïde majeur : obésité facio-tronculaire, amyotrophie, atrophie cutanée, ecchymoses spontanées. T.A. 15/9, pas de glycosurie.

. 30 juillet 1974 :

Test à l'eau : 150 %,

Ionogramme sanguin : Ht 47, Na 147, K 4,2, Cl 109, RA 28,5, Pt 62, urée 0,92

Ionogramme urinaire : Na 176, K 35,2, Cl 167,2, urée 15,4 (/24h)

Test de Thorn :

. 30 juillet :	D = 2200 ml		
	Créatinine	: 410 mg/l	902 mg/24 h
	17-ceto	: 0,9 mg/l	2 mg/24 h
	17-O.H.	: 1 mg/l	2,2 mg/24 h
. 31 juillet :	D = 1450 mg		
	Créatinine	: 525 mg/l	761 mg/24 h
	17-ceto	: 2,6 mg/l	3,8 mg/24 h
	17-O.H.	: 3,6 mg/l	5,2 mg/24 h

Départ avec une ampoule de synacthène 0,5 mg par semaine mais aggravation rapide de l'asthénie et chute de tension à 11 entre les injections.

Deuxième hospitalisation le 23 septembre 1974.

. 25 septembre 1974 :

Ionogramme Sanguin : Ht 49, Na 144, K 4,3, Cl 104, RA 29, Pt 71, urée 0,23

Ionogramme urinaire : Na 129,6, K 32,4, Cl 100,8, urée 5 (/24h)

Test de Thorn :

. 25 septembre : D = 900 ml

Créatinine	: 671 mg/l	604 mg/24 h
17-ceto	: 0,7 mg/l	0,6 mg/24 h
17-O.H.	: 2,4 mg/l	2,1 mg/24 h

. 26 septembre : D = 1250 ml

Créatinine	: 797 mg/l	997 mg/24 h
17-ceto	: 1,7 mg/l	2,1 mg/24 h
17-O.H.	: 8,2 mg/l	10,2 mg/24 h

L'élimination urinaire des 17-O.H. baisse rapidement après l'arrêt de la stimulation puisqu'elle est successivement de :

27 septembre	: 3,7 mg/24 h	
28 septembre	: 4 mg/24 h	(1 mg synacthène IM)
29 septembre	: 2 mg/24 h	
30 septembre	: 5,9 mg/24 h	(1 mg synacthène IM).

Départ avec synacthène retard 1 mg deux fois par semaine qui est rapidement passé à 1 mg/deux jours en raison de la réapparition de l'asthénie entre les injections. Revue en consultation le 10 décembre 1974 : bon état, T.A. 14/8 et le 17 janvier 1975 : accentuation de l'aspect cushingoïde, T.A. à 20/10.

Troisième hospitalisation le 17 janvier 1975.

. Ionogramme sanguin : Ht 45, Na 147, K 3, Cl 106, RA 31, Pt 67, urée 0,45

. Ionogramme urinaire : Na 146,6, Cl 130, K 23,4, urée 11,4 (/24h)

Il existe une très bonne réponse de la surrénale à l'A.C.T.H. :

. 18 janvier 1975 : D = 1300 ml

Créatinine	: 780 mg/24 h	
17-ceto	: 2,7 mg/l	3,5 mg/24 h
17-O.H.	: 1 mg/l	1,3 mg/24 h

. 19 janvier 1975 : D = 750 ml

Créatinine	: 825 mg/24 h	
17-ceto	: 2 mg/l	1,5 mg/24 h
17-O.H.	: 1,6 mg/l	1,2 mg/24 h

. 20 janvier : injection IM de 0,5 mg de synacthène à 08 h

D = 1000 ml

Créatinine	: 1780 mg/24 h
17-ceto	: 3,7 mg/24 h
17-O.H.	: 24 mg/24 h

. 21 janvier : D = 500 ml

Créatinine	: 750 mg/24 h	
17-ceto	: 4,7 mg/l	2,35 mg/24 h
17-O.H.	: 11,6 mg/l	5,8 mg/24 h.

Départ avec un synacthène* 0,5 tous les trois jours.

Quatrième hospitalisation en mai 1975 pour test à la métopirone. Celui ci est malheureusement complètement faussé par une injection de synacthène 0,5 le troisième jour du test : injection de synacthène* 0,5 le 12 mai et le 15 mai :

. 13 mai : D = 1150 ml

Créatinine	: 989 mg/24 h	
17-ceto	: 3 mg/l	3,4 mg/24 h
17-O.H.	: 1,3 mg/l	1,5 mg/24 h
H_4 S	: 0	0

. 14 mai : D = 1100 ml

Créatinine	: 737 mg/24 h	
17-ceto	: 3 mg/l	3,3 mg/24 h
17-O.H.	: 3,8 mg/l	4,2 mg/24 h
H_4 S	: 2	2,2

. 15 mai : injection de synacthène 0,5 ng à 08 h

D = 800 ml

Créatinine	: 688 mg/24 h	
17-ceto	: 6,6 mg/l	5,3 mg/24 h
17-O.H.	: 66,5 mg/l	53,2 mg/24 h
H_4 S	: 48	38,4

Le test n'est pas refait. Départ avec un synacthène* 0,5 deux fois par semaine jusqu'au 13 janvier 1976. Espacement progressif à une injection par semaine entraînant une réapparition de l'asthme et une asthénie majeure. On renonce à toute idée de sevrage devant la corticodépendance de l'asthme et les signes d'insuffisance surrénalienne apparemment lors de l'espacement des injections : mise à une injection de synacthène 0,5 tous les quatre jours. Traitement toujours suivi.

N° 13 - M. VAU... J. Service Pr. MORNEX 4/029

Apparition d'une sarcoïdose en 1963 traitée de 1965 à 1966 pendant un an par le cortancyl* 40 mg/j pendant un mois puis doses dégressives et arrêt sans difficultés.. Rechute de la sarcoïdose en 1967 avec nouveau traitement pendant un an. De 1968 à 1973, traitement intermittent par le cortancyl* avec, à chaque arrêt, apparition d'une asthénie et d'un syndrome dépressif. Dernier traitement en janvier et février 1973 : cortancyl* 20 mg/j pendant un mois puis 15 mg/j pendant un mois.

Hospitalisation le 7 mars 1973 dans le service du Pr. MORNEX. La corticothérapie est arrêtée depuis plus d'une semaine. Il existe une asthénie à prédominance matinale, un syndrome dépressif, à l'examen amaigrissement important, T.A. 12,5/8.

. Ionogramme sanguin : Ht 34, Na 140, K 3,4, Cl 104, RA 26, Pt 65, urée 0,26

. Ionogramme urinaire : Na 114,4, Cl 127,6, K 61,1, urée 22,7 (/24h)

. 8 mai 1973 : test à l'eau : 12 %

Test de Thorn :

. 10 mars 1973 :	D = 1300 ml		
	17-ceto :	3,2 mg/l	4,1 mg/24 h
	17-O.H. :	0	0
. 11 mars 1973 :	D = 2000 ml		
	17-ceto :	3,1 mg/l	6,2 mg/24 h
	17-O.H. :	0	0

Un test à la métopirone est pratiqué immédiatement après. La réponse est bien entendue également nulle, l'élimination des 17-O.H. reste nulle tout au long de l'épreuve, les 17-cétostéroïdes ne montent pas.

Le malade reçoit alors six injections de 0,5 mg de synacthène retard, les 17, 19, 21, 23 et 25 mars et un nouveau test de Thorn est pratiqué :

. 25 mars 1973 :	D = 3100 ml		
	17-ceto :	1,9 mg/l	5,9 mg/24 h
	17-O.H. :	1,6 mg/l	5 mg/24 h
. 26 mars 1973 :	D = 2300 ml		
	17-ceto :	2,8 mg/l	6,5 mg/24 h
	17-O.H. :	3,2 mg/l	7,3 mg/24 h

Départ avec une injection de 0,5 mg de synacthène retard IM deux fois par semaine pendant un mois, puis tous les quinze jours pendant trois mois. L'état général est bon durant quatre mois. L'arrêt des injections entraîne l'apparition d'asthénie et d'hypotension et, à l'occasion d'une angine, un épisode d'asthénie majeure et très prolongé.

Deuxième hospitalisation le 24 septembre 1974.

Il existe une asthénie majeure, la T.A. est à 9/5,5.

25 septembre 1974 : A.C.T.H. à 08 h 30 mg/ml

Test de Thorn :

. 25 septembre : D = 900 ml

Créatinine	: 1228 mg/24 h	
17-ceto	: 2,3 mg/1	2 mg/24 h
17-O.H.	: 1 mg/1	0,9 mg/24 h

. 26 septembre : D = 1500 ml

Créatinine	: 1669 mg/24 h	
17-ceto	: 2,2 mg/1	3,3 mg/24 h
17-O.H.	: 1,5 mg/1	2,2 mg/24 h

Repart avec 1 mg de synacthène retard IM deux fois par semaine, la première injection étant faite dans le service le 1er octobre.

. 1er octobre : D = 1600 ml

Créatinine	: 1071 mg/24 h
17-ceto	: 2,9 mg/24 h
17-O.H.	: 3 mg/24 h

Sous synacthène l'état général est bon. Le traitement est arrêté à la fin de février 1975.

Troisième hospitalisation le 9 avril 1975. L'asthénie à réapparue. La T.A. est de 11/6, test à l'eau 38,5 %.

Test de Thorn :

. 9 avril 1975 : D = 1750 ml

Créatinine	: 1139 mg/24 h	
17-ceto	: 2,4 mg/1	4,2 mg/24 h
17-O.H.	: 0	0

. 10 avril 1975 : D = 1700 ml

Créatinine	: 1320 mg/24 h	
17-ceto	: 2,1 mg/1	3,6 mg/24 h
17-O.H.	: 0,3 mg/1	0,5 mg/24 h

Reprise du synacthène 0,5 mg I.M. deux fois par semaine. Traitement toujours suivi.

N° 14 - HEL... M. - 50 ans Service Pr. MORNEX 8.941

Mme HEL... est soumise, depuis 1956, à une corticothérapie en raison de crises de dyspnée paroxystique apparues en 1946 et qui ont fait porter le diagnostic d'asthme. Elle a pris successivement :

. de 1956 à 1965 : cortancyl* 10 mg/j,

. de 1965 au 22 janvier 1977 : Kenacort*4 2 cp/j

Elle a subi, en avril 1975, une intervention majeure (néphrectomie droite) sous couvert de cortisone sans incident. Elle a tenté, à deux reprises, d'arrêter son traitement et chaque tentative aurait entraîné réapparition des crises d'asthmes et hypotension.

Elle est hospitalisée en mars 1977 pour bilan de la fonction surrénalienne et tentative d'arrêt. Elle a pris au total 62 g d'équivalent prednisone. Cliniquement, il n'y a pas d'aspect cushingoïde, la T.A. est à 11,5/8, la glycosurie nulle. Le Kenacort est arrêté le 21 mars 1977.

. 22 mars 1977 :

Test à l'eau : 650/1000

Ionogramme Sg : Ht 40, Na 145, Cl 103, K 3,9, RA 32,5, Pt 59, urée 0,12

Ionogramme urinaire : Na 155, K 20, Cl 148, urée 12,5 (/24h)

Cycle	8 h	12 h	16 h	20 h	
cortisol	2,4	2,7	2,7	2,9	(µg/100 ml)
A.C.T.H.	20	20	28	30	(pg/ml)

Test de Thorn :

. 22 mars : D = 2250 ml

Créatinine	360 mg/l	810 mg/24 h
17-cétostéroïdes	0,70 mg/l	1,57 mg/24 h
17-O.H.stéroïdes	0,4 mg/l	0,9 mg/24 h

. 29 mars : D = 2400 ml

Créatinine	480 mg/l	1152 mg/24 h
17-cétostéroïdes	1 mg/l	2,4 mg/24 h
17-O.H.stéroïdes	2,6 mg/l	6,2 mg/24 h

Dosages plasmatiques :

	8 h	16 h	
cortisol	8,1	21,9	(µG/100 ml)
Aldostérone	265	262	(pg/ml

Stimulation de l'aldostérone par l'orthostatisme : 22 mars 1977 (sous 6-8 g NaCl/j)

	A.R.P.	Aldostérone
couché	21,5 ng/l/mn	77 pg/ml
debout	37 ng/l/mn	422 pg/ml

Test à la métopirone :

. 27 mars 1977 : D = 3100 ml

Créatinine : 420 mg/l		1302 mg/24 h
17-cétostéroïdes : 0,79 mg/l		2,26 mg/24 h
Tetra hydroderives : 0,82 mg/l		2,54 mg/24 h
Chromatographie :		
T.H.S.	0 mg/l	0 mg/24 h
T.H.E.	0,54 mg/l	1,67 mg/24 h
T.H.B.	0,05 mg/l	0,16 mg/24 h
THF + allo THF	0,28 mg/l	0,88 mg/24 h
α cortolone	0,08 mg/l	0,26 mg/24 h
β cortolone	0,32 mg/l	1,00 mg/24 h
α cortol	0,02 mg/l	0,09 mg/24 h

. 28 mars 1977 : D = 2250 ml

Créatinine : 440 mg/l		990 mg/24 h
17-cétostéroïdes : 0,73 mg/l		2,26 mg/24 h
Tetra hydroderives : 0,84 mg/l		1,89 mg/24 h
Chromatographie :		
T.H.S.	0,13 mg/l	0,36 mg/24 h
T.H.E.	0,52 mg/l	1,17 mg/24 h
T.H.B.	0,08 mg/l	0,19 mg/24 h
THF + allo THF	0,19 mg/l	0,49 mg/24 h
α cortolone	0,16 mg/l	0,36 mg/24 h
β cortolone	0,38 mg/l	0,81 mg/24 h
α cortol	0,04 mg/l	0,10 mg/24 h

. 29 mars 1977 : D = 1450 ml

Créatinine : 440 mg/l		638 mg/24 h
17-cétostéroïdes : 0,50 mg/l		0,72 mg/24 h
Tétra hydroderives : 1,46 mg/l		2,11 mg/24 h
Chromatographie :		
T.H.S.	0,98 mg/l	1,42 mg/24 h
T.H.E.	0,35 mg/l	0,51 mg/24 h
T.H.B.	0,05 mg/l	0,08 mg/24 h

THF + allo THF	0,13 mg/l	0,18 mg/24 h
α cortolone	0,11 mg/l	0,16 mg/24 h
β cortolone	0,47 mg/l	0,68 mg/24 h
α cortol	0,06 mg/l	0,09 mg/24 h

Dosage plasmatique à 8 h :

	Cortisol	S	A.C.T.H.
28 mars	15,8	< 0,1	21
29 mars	4,2	15,7	41

Départ sans cortisone. Pas d'hypotension ni de reprise de l'asthme. Non revue depuis.

N° 15 - PIA... A. - 64 ans *Service Pr. NOEL* *2.606*

P.R. sous corticothérapie depuis 1956 : Corti*k 2 cp/j puis Cortancyl* 7,5 mg/j. Hospitalisation pour sevrage en 1974. Cliniquement aspect cushingoïde modéré. La dose totale reçue est de 58 g de prednisone.

. 28 juin 1974 :

Cycle	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h
cortisol	< 5	< 5	6	< 5	< 5
A.C.T.H.	74	82	17	51	51

Test de Thorn :

. 30 juin 1977 : 17-céto 6,8 mg/24 h
17-O.H. 1,53 mg/24 h

. 1er juillet : 17-céto 9,5 mg/24 h
17-O.H. 6,8 mg/24 h

Cortisol :

8 h	16 h
< 5	16

Sevrage effectué sans incident en dehors de la réapparition de signes inflammatoires articulaires modérés.

N° 16 - AL... M. - née le 7.2.1906 *Service Pr. NOEL* *J.799*

Antécédents : colectomie gauche pour tumeur du colon. Asthme connu depuis 1953 et corticothérapie depuis 1957 : Cortancyl* à dose inconnue pendant huit ans puis Triamcinolone* 4 mg matin et soir pendant huit ans.

Hospitalisation le 9 mai 1973 pour baisse de l'état général. La dose totale reçue est supérieure à 32 g d'équivalent-prednisone. Il existe une insuffisance respiratoire chronique avec C.P.C. débutant. Aspect cushingoïde avec faciès bouffi et rouge, atrophie cutanée, ecchymoses, amyotrophie, ostéoporose. H.G.P. orale perturbée. T.A. 13/8. Bilan sous triamcinolone 4 mg matin et soir jusqu'au 17 mai, 4 mg/j jusqu'au 24 mai.

10 mai 1973 : hyperglycémie provoquée orale : 0,91 - 1,81 - 2,52 - 2,55 - 1,83 - 0,90 g/l

- Ionogramme sanguin : Na 144, K 4,2, Cl 98, RA 32, urée 0,34, Pt 78

  Ionogramme urinaire : (/24h) Na 78, K 27,5, Cl 55, urée 8,75

- Test de Thorn :

témoin 20 mai 1973 :	D = 400 ml		
	17-hydroxystéroïdes	: 0 mg/l	0 mg/24 h
	17-cétostéroïdes	: 7 mg/l	2,8 mg/24 h
Sous synacthène :	D = 800 ml		
	17-hydroxystéroïdes	: 0,9 mg/l	0,72 mg/24 h
	17-cétostéroïdes	: 5,25 mg/l	4,2 mg/24 h

Cortisol : 8 h < 5 - 16 h < 5

Il n'est fait ni test à la métopirone, ni hypoglycémie insulinique.

La triamcinolone poursuivie à la dose de 4 mg/j jusqu'au 24 mai est arrêtée. Le 27 apparait une insuffisance surrénale aiguë (asthénie profonde, diarrhée, fièvre, chute de la T.A. à 10) nécessitant perfusion de sérum saleisotonique, Syncortil et cortisone IM jusqu'au 2 juin. La malade est mise sous cortisone 3 x 5 mg/j puis tous les deux jours à partir du 8 juin. Une crise d'asthme le 3 juillet déclenche une deuxième I.S.A.. La mise à 20 mg/j de cortisone fait disparaître asthme et signes d'insuffisance rénale. Un nouvel essai de sevrage le 3 août avec passage à la cortisone tous les deux jours entraîne la réapparition de l'asthme et de l'insuffisance surrénale. Mise définitive à 20 mg de cortisone/jour.

Echec du sevrage par reprise de l'asthme et I.S.A.

N° 17 - COL... E. - 50 ans *Service Pr. MOULIN* *19.515*

Hématodermie diagnostiquée en juillet 1976. La malade reçoit :

. Corti*k : 8 cp/j (3-3-2) du 1er septembre au 15 septembre 1976.

Hospitalisation le 16 novembre 1976. La malade est mise sous Solupred* 3 cp le 17, 2 cp/j du 17 au 24 novembre. La dose totale reçue est de 2 g d'équivalent prednisone. Il n'y a pas d'aspect cushingoïde. T.A. 12/7, glycosurie nulle.

Bilan :

- 17 novembre 1976 :

  Ionogramme Sg : Ht 41, Na 140, K 3,9, Cl 103, RA 31, Pt 70, urée 0,27

  Ionogramme urinaire : Na 20, K 15, Cl 38, urée 16 (/24h)

- 23 novembre :

  Test à l'eau : 755/1000

- 23 novembre :

cycle	8 h	12 h	16 h	20 h	
cortisol	1,8	1,2	0,6	1,5	(µg/100 ml)
A.C.T.H.	7	26	52	52	(pg/ml)

- Test de Thorn :

. 23 novembre : D = 2000 ml

Créatinine	560 mg/l	1120 mg/24 h
17-cétostéroïdes	1,4 mg/l	2,8 mg/24 h
17-O.H.stéroïdes	0,7 mg/l	1,4 mg/24 h

. 24 novembre : D = 1400 ml

Créatinine	540 mg/l	756 mg/24 h
17-cétostéroïdes	3 mg/l	4,2 mg/24 h
17-O.H.stéroïdes	2,3 mg/l	3,2 mg/24 h

Cortisol : 8 h : 1,2 - 16 h : 13,8

Arrêt de la corticothérapie le 25 novembre.

. 26 novembre : D = 2100

Créatinine	620 mg/l	1302 mg/24 h
17-cétostéroïdes	2,5 mg/l	5,3 mg/24 h
17-O.H.stéroïdes	2 mg/l	4,2 mg/24 h

Cycle	8 h	12 h	16 h	20 h
Cortisol	9,3	3,7	3,8	3,7

- Test à l'eau :
  . le 27 novembre : 975/1000
  . le 30 novembre : 810/1000

Pas de traitement substitutif par la cortisone. Sevrage sans incident.

N° 18 - DEL... P. - né le 31.1.27 Service Pr. MORNEX 8.406

Diagnostic en 1956 d'hémochromatose compliquée d'hypothyroïdie, insuffisance cortico-surrénalienne et hypogonadisme. Traitement depuis par extraits thyroïdiens 10 cg/2 jours, Cortancyl* 5mg/2 j et saignées 500 cm3/mois.

Hospitalisation en novembre 1976 pour révision du diagnostic. Cliniquement, signes d'hypogonadisme et d'hypothyroïdie. Pas d'asthénie, T.A. 11/8. Biologiquement, confirmation de l'hypothyroïdie (PBI 3 mg/µg/100 ml, Triosorb. 20,8 % T_4 < 1µg) périphérique (TSH 61 µU/ml) et de l'hypogonadisme (testostérone 76,8 ng/100 ml, LH 17,5 mUI/ml). Fer sérique normal (100 µg/100 ml saturation 40 %). Le Cortancyl* est arrêté le 21 novembre 1976. La dose totale reçue est de 18,25 g.

. 20 novembre 1976 :

Test à l'eau : 105 %

Ionogramme sanguin : Na 140, K 3,6, Cl 103, RA 25,5, urée 0,37, Pt 68

Ionogramme urinaire/24 h : Na 102, K 38, Cl 115, urée 13,6

. 22 novembre 1976 :

Cycle	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	
A.C.T.H.	26	124	32	30	22	(pg/ml)
Cortisol	4,2	3	2,7	1,8	1,2	(µg/100 ml)

Stimulation de la surrénale par le synacthène : 1 mg IM les 23 et 26

Test de Thorn le 25 novembre :

. 22 novembre 1976 : D = 1500 ml

Créatinine	: 1550 mg/l	2325 mg/24 h
17-O.H.	: 2,3 mg/l	3,4 mg/24 h
17-ceto	: 0,8 mg/l	1,20 mg/24 h

. 23 Novembre 1976 : D = 2150 ml

Créatinine	: 750 mg/l	1613 mg/24 h
17-O.H.	: 7,2 mg/l	15,5 mg/24 h
17-ceto	: 1,7 mg/l	3,6 mg/24 h

. 25 novembre 1976 : D = 1600 ml

Créatinine	: 950 mg/l	1520 mg/24 h
17-O.H.	: 20 mg/l	32 mg/24 h
17-ceto	: 4,1 mg/l	6,6 mg/24 h

Aldostérone : 8 h : 20 - 16 h : 78 pg/ml

Test à la lysine vasopressine 27 novembre 1976 :

	Témoin	30'	60'	90'
A.C.T.H.	42	42	39	51
Cortisol	4,8	7,5	7,6	11,4

A.R.P. Aldostérone 22 novembre (sous 6-8 g NaCl/j)

	Couché	Debout
A.R.P.	25,2	43,4
Aldostérone	20	219

Test à la métopirone :

Témoin : D = 2000 ml

Créatinine	: 720 mg/l	1440 mg/24 h
17-ceto	: 0,9 mg/l	1,8 mg/24 h
17-O.H.	: 2 mg/l	4 mg/24 h
H_4 S	: 0	0

Sous métopirone, 29 novembre 1976 :

D = 2250 ml

Créatinine	: 800 mg/l	1800 mg/24 h
17-ceto	: 1,7 mg/l	3,8 mg/24 h
17-O.H.	: 3,8 mg/l	8,6 mg/24 h
H_4 S	: 3	6,8 mg/24 h

Après métopirone, 30 novembre 1976 :

D = 1800 ml

Créatinine	: 880 mg/l	1584 mg/24 h
17-ceto	: 2,2 mg/l	4 mg/24 h
17-O.H.	: 6,8 mg/l	12,2 mg/24 h
H_4 S	: 4,2 mg/l	7,6 mg/24 h

Au total absence d'inertie surrénalienne. Léger déficit corticotrope. Le Cortancyl* est arrêté sans incident. Poursuite des saignées, du traitement substitutif thyroïdien et traitement androgénique.

N° 19 - BOM... S. - 29 ans *Service Pr. LEJEUNE 4.235*

Asthme depuis l'âge de 10 ans. La corticothérapie a été commencée en 1966 sous forme de Cortibucline* puis de Médrol* 1 cp matin et soir. Hospitalisation en juin 1976 pour une ostéonécrose aseptique de la tête fémorale droite connue depuis sept mois et posant le problème de l'arrêt ou de la poursuite de la corticothérapie. Exploration faite sous 1 cp de Médrol* matin et soir. La dose totale reçue est de 30 à 35 g d'équivalent prednisone. Il n'y a pas d'aspect cushingoïde ni de glycosurie, T.A. 12/7.

- 3 juin 1976 :

Test à l'eau (sevrage) : 1135/1000

Ionogramme sanguin : Na 138, K 4,3, Cl 100, RA 27, urée 0,35, Pt 69

Ionogramme urinaire : (/24h) Na 93, K 35, Cl 106, urée 8.

- 4 juin 1976 :

cycle	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	
A.C.T.H.	25	10	5	5	10	(pg/ml)
Cortisol	8,2	7,2	1,2	< 1	< 1	(µg/100 ml)

Test de Thorn :

Témoin : D = 1200 ml

Créatinine	: 920 mg/l	1105 mg/24 h
17-hydroxystéroïdes	: 0,45 mg/l	0,54 mg/24 h
17-cétostéroïdes	: 5,8 mg/l	6,96 mg/24 h

sous synacthène, 8 juin 1976 : D = 2100 ml

Créatinine	: 1140 mg/l	2395 mg/24 h
17-hydroxystéroïdes	: 7,3 mg/l	15,3 mg/24 h
17-cétostéroïdes	: 8,12 mg/l	17,05 mg/24 h

cortisol : 8 h : 6,8 - 16 h : 20

Test à la lysine vasopressine, 10 juin 1976 (sevrage)

	Témoin	30'	60'	120'
A.C.T.H.	116	110	195	130
Cortisol	6,8	8,9	13	-

Hypoglycémie insulinique (sevrage) 11 juin 1976 :

	Témoin	30'	60'	90'	120'
Glycémie	0,98	0,35	0,55	0,98	1,18
A.C.T.H.	68	74	90	88	60
Cortisol	2,8	1,5	1,5	< 1,2	< 1,2

Test à la métopirone (sevrage) :

	A.C.T.H.	Cortisol	S
témoin, 14 juin	20	4	< 1
sous métopirone 15 juin	110	4	8

A.R.P. Aldostérone, 19 juin (sous NaCl 6 à 8 g/j)

	A.R.P.	Aldostérone
Couché	11	< 20
Debout	16,5	26

Après avis pneumologique, la corticothérapie est diminuée à 1 cp de Médrol par jour mais poursuivie. Le 15 juillet, BOM... arrête de lui-même le traitement sans incident. Il n'y a ni reprise de l'asthme, ni signes de déficit surrénalien. Le 5 octobre 1976, le test à l'eau est à 940/1000, la cortisolémie à 8 h à 6 µg/100 ml. Le test à la métopirone n'a pas pu être refait.

N° 20 - Mme DAV... R. Service Pr. NOEL 2.624 R

Diabète I depuis 1965. En mai 1974, apparait une hépatomégalie. La biopsie hépatique en juin montre des métastases d'épithélioma thyroïdien vésiculaire. La palpation thyroïdienne ne montre pas de nodule, la cartographie pas de zone hypofixante. La malade reçoit le 30 juillet 101 mCu d'I 131. Une importante réaction locale inflammatoire fait entreprendre une corticothérapie en même temps que la malade est mise sous extraits thyroïdiens et β bloquants (Pindolol* 2 cp/j). Elle reçoit :

. Cortancyl* 5 mg 3 cp/j du 2 août au 19 août,

. Solumédrol* 30 mg IM matin et soir du 19 août au 27 septembre 1974,

. Solupred* 4 cp/j du 27 septembre au 22 mai 1975,
3 cp/j du 22 mai au 1er juin 1975,
2 cp/j du 1er juin 1975 au 19 janvier 1976,
1 cp/j du 19 janvier au 29 janvier 1976.

Hospitalisation en janvier 1976. Il n'y a pas d'aspect cushingoïde, pas d'H.T.A. Le diabète est difficile à équilibrer. L'état général est bon. On décide d'arrêter le corticothérapie. La dose totale reçue est de 7,44 g d'équivalent prednisone.

Bilan de janvier 1976 :

. 20 janvier 1976 :

Ionogramme Sg : Ht 39, Na 139, K 3,9, Cl 102, RA 30, Pt 66, urée 0,43

Test de Thorn :

. 21 janvier : D = 1250 ml
17-ceto : 6,37 mg/l 7,96 mg/24 h
17-O.H. : 2,2 mg/l 2,76 mg/24 h

. 22 janvier : D = 1900 ml
17-ceto : 9,72 mg/l 18,52 mg/24 h
17-O.H. : 6,2 mg/l 11,78 mg/24 h

Cortisol plasmatique : 8 h : 11 µg/100 ml - 16 h : 36 µg/100 ml

Il n'est pas fait de test à la métopirone. La malade est mise à 15 mg de cortisone (5 - 5 - 5) jusqu'en mai 1976.

Bilan de mars 1976 : état clinique inchangé :

- 1er mars 1976 :

Cycle sous 15 mg de cortisone

	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	
Cortisol	15,5	10	8,5	8,5	12,5	(µg/100 ml)
A.C.T.H.	85	60	55	55	90	(pg/ml)

- 3 mars 1976 :

Cycle sous sevrage

	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	
Cortisol	16	14	12	18	12	(µg/100 ml)
A.C.T.H.	100	60	135	95	-	

Test à la métopirone "court" :

	Cortisol	S plasmatique
8 mars, 08 h témoin	16	< 0,1
9 mars, après métopirone 08 h	6,1	18,4

Test à la lysine vasopressine : 6 mars 1976

	Témoin	30'	60'	120'
A.C.T.H.	50	85	65	60
Cortisol	6	13,5	14	9

Fonction corticotrope et surrénalienne normales. Arrêt de la cortisone sans incident le 15 mars.

N° 21 - ASC... M. - 25 ans *Service Pr. MOULIN* *19.471*

Acné rosacée traitée par corticothérapie locale de toute la face depuis le début de 1971 (Betneval* et Cidermex*), 500 tubes environ ont été utilisés depuis 1971 jusqu'au 19 octobre 1976, date de l'hospitalisation. Cliniquement, il existe une dermite corticoïde de la face, il n'y a pas d'aspect cushingoïde, la T.A. est à 11,5,5, la glycosurie nulle.

Bilan :

- 20 octobre 1976 :

Ionogramme Sg : Ht 41, Na 138, K 3,3, Cl 106, RA 24, Pt 67, urée 0,10, glycémie 0,92

Test de Thorn :

. 2 novembre 1976 : D = 1100 ml

Créatinine	: 1240 mg/l	1364 mg/24 h
17-ceto	: 1,3 mg/l	1,4 mg/24 h
17-O.H.	: 1,6 mg/l	1,8 mg/24 h

. 3 novembre 1976 : D = 1500 ml

Créatinine	: 900 mg/l	1350 mg/24 h
17-ceto	: 1,7 mg/l	2,6 mg/24 h
17-O.H.	: 7,6 mg/l	11,4 mg/24 h

Cortisol : 8 h : 10,8 - 16 h : 30

Aldostérone : 8 h : 470 - 16 h : 302

Arrêt sans incident de la corticothérapie.

N° 22 - BON... S. - 36 ans *Service Pr. LEJEUNE 965*
Service Pr. NOEL 4.382

P.R. extrêmement sévère et invalidante depuis 1956 ayant imposé successivement :

. prothèse hanche gauche 1973,
. prothèse genou gauche 1973,
. prothèse genou droit 1974,
. prothèse hanche droite 1973,
. prothèse genou droit 1976.

La corticothérapie a été commencée en 1967 : 1 cp de Médrol le matin jusqu'en octobre 1971. Prend depuis 2 mg de Cortancyl/jour. Il existe une ostéoporose depuis 1971. La fonction surrénalienne a été explorée à plusieurs reprises.

- Novembre 1971 :
  . 2 novembre : D = 1650 ml
  17-O.H. : 0
  17-ceto : 1 mg/l 1,65 mg/24 h
  . 3 novembre : test court au synacthène :
  Cortisolémie : To = 4 µg/100 ml
  30' =13 µg/100 ml

- 1972 :
  . 11 mars 1972 : D = 850 ml
  17-O.H. : 2,6 mg/l 2,2 mg/24 h
  17-ceto : 2,3 mg/l 1,7 mg/24 h
  . 10 mars 1972 : test court au synacthène :
  Cortisolémie : To = 8,5 µg/100 ml
  60' = 17,7 µg/100 ml

- Mai 1976 : pas d'aspect cushingoïde, T.A. : 12/7
  . 26 mai : Iono : Ht 29, Na 136, K 4,1, Cl 102, RA 29, Pt 71, urée 0,52
  . 27 mai : test à l'eau (sevrage le matin) 800/1000
  cycle du cortisol :

8 h	12 h	16 h	20 h	24 h
6	9	3,5	< 1	3

. 28 mai : Test au synacthène court :

Cortisolémie To : 6 µg/100 ml

60' : 20 µg/100 ml

. 27 mai : D = 840 ml

17-O.H.	: 2,5 mg/l	2,1 mg/24 h
17-ceto	: 3,75 mg/l	3,15 mg/24 h
Créatinine	: 740 mg/l	620 mg/24 h

La corticothérapie est poursuivie jusqu'au 10 octobre 1976.

Hospitalisation dans le service du Pr. NOEL pour bilan de la fonction corticotrope :

- 15 octobre 1976 :

Cycle	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h
Cortisol	7	2	2	5	1
A.C.T.H.	70	55	40	665 ?	45

Test à la métopirone :

. 16 octobre 1976 : D = 1250 ml

Créatinine	600 mg/l	750 mg/24 h
17-ceto	7 mg/l	8,75 mg/24 h
17-O.H.	1,7 mg/l	2,13 mg/24 h
T.H.S.	0	0

. 17 octobre : D = 750 ml ?

Créatinine	160 mg/l	120 mg/24 h ?
17-ceto	1,9 mg/l	1,42 mg/24 h
17-O.H.	1,6 mg/l	1,2 mg/24 h
T.H.S.	0,75 mg/l	0,52 mg/24 h

. 18 octobre : D = 1600 ml

Créatinine	460 mg/l	736 mg/24 h
17-ceto	3,5 mg/l	5,60 mg/24 h
17-O.H.	1,7 mg/l	2,72 mg/24 h
T.H.S.	1,6 mg/l	2,56 mg/24 h

Test à l'eau le 10 octobre : 40 %.

Départ avec 20 mg d'hydrocortisone (10-5-5) à partir du 20 octobre 1976 avec consignes de surveillance par des tests à l'eau. Arrêt spontané et brutal de l'hydrocortisone fin novembre entraînant l'apparition de signes d'insuffisance surrénale : asthénie intense, hypotension et amaigrissement de 5 kg. Reprise de 2 mg de Cortancyl*/jour ce qui fait disparaitre asthénie et hypotension.

Nouvelle hospitalisation (service du Pr. LEJEUNE) en juin 1977.

. 17 juin 1977 : test à l'eau : 50 %
cortisol à 8 h : 16,2 µg/100 ml

. 19 juin 1977 : D = 300 ml

Créatinine : 1100 mg/l	348 mg/24 h
17-cétostéroïdes : 5,62 mg/l	1,68 mg/24 h
17-O.H.stéroïdes : 10,9 mg/l	3,27 mg/24 h

La malade est remise à l'hydrocortisone 20 mg/j le 18 juin et le Cortancyl arrêté progressivement : 1 mg/j à partir du 29 juin, arrêt le 7 juillet.

. 12 juillet : test à l'eau : 630/780

Passage à 15 mg hydrocortisone/jour (5-5-5).

L'apparition de complications cutanées infectieuses en novembre font augmenter la cortisone à 20 mg/j (test à l'eau sous 15 mg 240/800). Le sevrage ne pourra être repris qu'après guérison des complications infectieuses et réalisation d'une nouvelle intervention sur les poignets.

N° 23 - BANC... M. - 52 ans

Aucun antécédent. Polyarthrite rhumatoïde depuis juin 1974. Découverte en juillet 1975 d'une fibrose interstitielle par poumon rhumatoïde. La prednisone est commencée le 1er juillet et le malade reçoit successivement :

. Prednisone : 5 mg matin 10 mg midi 5 mg le soir du 1er juillet au 20 octobre 1975

10 mg matin 5 mg midi du 20 octobre 1975 au 1er février 1976,

5 mg matin et 5 mg soir du 1er février au 19 juillet 1976.

Décision de sevrage en juillet 1976. La dose totale reçue est de 8,66 g de prednisone. Il n'y a pas d'aspect cushingoïde ni de glycosurie. T.A. à 14/7. Bilan sous 5 mg de prednisone matin et soir.

. Ionogramme sanguin, 7 juillet 1976 : Na 142, K 3,6, Cl 104, RA 26,2, urée 0,57
Ionogramme urinaire (/24h) : Na 149, K 59, Cl 167, urée 25,6.

. Test à l'eau, 7 juillet 1976 (sevrage) 730/1000

. Cycle 13 juillet 1976

	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h
A.C.T.H.	90	100	70	45	65
Cortisol	1	7,5	< 1	< 1	< 1

. Test de Thorn :

- 15 juillet Témoin : D = 1500 ml

Créatinine	1360 mg/l	2040 mg/24 h
17-hydroxystéroïdes	4 mg/l	6 mg/24 h
17-cétostéroïdes	10,5 mg/l	15,75 mg/24 h

- 16 juillet, sous ACTH : D = 1300 ml

Créatinine	1500 mg/l	1950 mg/24 h
17-hydroxystéroïdes	16,35 mg/l	21,25 mg/24 h
17-cétostéroïdes	15,5 mg/l	20,15 mg/24 h

Cortisol : 8 h = 3 µg/100 ml - 16 h = 17 µg/100 ml

. Test à la lysine vasopressine, 20 juillet 1976 (sevrage) :

	témoin	30'	60'	120'
A.C.T.H.	90	60	115	135
Cortisol	< 1	1	3	5

. Hypoglycémie insulinique, 19 juillet 1976 (sevrage) :

	Témoin	30'	60'	90'	120'
Glycémie	0,72	0,35	0,48	0,60	0,75
A.C.T.H.	105	165	155	110	80
Cortisol	5,5	2	13	15,5	12

. Métopirone (sevrage) :

	Témoin	A.C.T.H.	Cortisol	S
	21/7	80	2	< 1
sous métopirone	22/7	110	< 1	2

22 juillet 1976 : le malade est mis sous cortisone 5 mg matin, midi et soir. Départ avec consigne de faire un test à l'eau tous les quinze jours et de supprimer 5 mg de cortisone chaque fois que le test est normal. Le malade prend 15 mg/j de cortisone jusqu'au 15 août, 10 mg/j jusqu'au 1er septembre et 5 mg/j jusqu'au 25 septembre. L'arrêt du traitement n'entraîne que quelques douleurs articulaires.

Octobre 1976 - Deuxième bilan :

- 11 octobre 1976 :

Ionogramme sanguin : Na 110, K 4,4, Cl 97, RA 25,5, urée 0,49

Robinson : 1020/1500

D = 1600 ml

Créatinine : 1952 mg/24 h

17-hydroxystéroïdes : 5,44 mg/24 h

17-cétostéroïdes : 15,6 mg/24 h

- 19 octobre 1976 :

Cycle	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h
A.C.T.H.	50	70	50	15	35
Cortisol	8	6	4	2	1

- 20 octobre : hypoglycémie insulinique

	Témoin	30'	60'	90'	120'
Glycémie	0,58	0,30	0,43	0,50	0,70
A.C.T.H.	60	40	65	55	85
Cortisol	8,5	8,5	8	12,5	6

Test à la métopirone :

. 22 octobre 1976 : D = 1600 ml

Créatinine : 980 mg/l 1568 mg/24 h

17-hydroxystéroïdes 3,8 mg/l 6,08 mg/24 h

17-cétostéroïdes :	6,62 mg/l	10,59 mg/24 h
H_4 S	0	0

. 23 octobre 1976 : D = 1750 ml

Créatinine :	1040 mg/l	1820 mg/24 h
17-hydroxystéroïdes :	13,75 mg/l	24,07 mg/24 h
17-cétostéroïdes :	14,25 mg/l	24,93 mg/24 h
H_4 S :	8,75 mg/l	15,31 mg/24 h

. 24 octobre 1976 : D = 1500 ml

Créatinine :	1240 mg/l	1860 mg/24 h
17-hydroxystéroïdes :	19,9 mg/l	29,85 mg/24 h
17-cétostéroïdes :	17,37 mg/l	26,05 mg/24 h
H_4 S :	12,9 mg/l	19,35 mg/24 h

. 21 octobre : A.R.P. Aldostérone (sous 6-8 g NaCl)

	Couché	Debout
A.R.P.	45,4	190
Aldostérone	< 20	42

Normalisation de la fonction corticotrope obtenue. Départ avec anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le malade est revu en juillet 1977. La polyarthrite rhumatoïde est bien contrôlée. Il n'y a pas de signes de déficit surrénalien.

N° 24 - ROL... O. - 49 ans

Service Pr. LEJEUNE,
Service Pr. NOEL.

Pas d'antécédents. Polyarthrite rhumatoïde en mars 1975 traitée par les sels d'or puis, à partir d'août 1975, par la prednisone. La malade prend successivement :

. Prednisone 5 mg/j d'août à octobre 1975,

. Prednisone 7,5 mg/j jusqu'au 1er septembre 1976,

. Prednisone 5 mg/j le matin jusqu'au 30 septembre 1976.

Le sevrage est décidé en septembre 1976. La dose totale reçue est de 3,5 g. Il n'y a pas d'aspect cushingoïde, pas de glycosurie. T.A. 10,5/5. Bilan sous 5 mg de prednisone.

- 23 juillet 1976 :

  Ionogramme Sg : Na 145, K 4,3, Cl 104, RA 31,5, urée 0,29, Pt 72

  Ionogramme urinaire (/24h) Na 81, K 36, Cl 46, urée 16

- Test à l'eau : 1205/800

- Cycle :

	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	
A.C.T.H.	85	75	60	40	25	(pg/ml)
Cortisol	13	6	5	3	2	(µg/100 ml)

- Test de Thorn :

  23 septembre 1976 , témoin : D = 2200 ml
  Créatinine 560 mg/l 1232 mg/24 h
  17-hydroxystéroïdes 2,65 mg/l 5,83 mg/24 h
  17-cétostéroïdes 3,5 mg/l 7,7 mg/24 h

  29 septembre, sous A.C.T.H. : D = 1000 ml ?
  Créatinine 300 mg/24 h ?
  17-hydroxystéroïdes : 7 mg/24 h
  17-cétostéroïdes : 7,05 mg/24 h

  Cortisol : 8 h = 13 - 16 h = 22

- Métopirone (sevrage) :

	A.C.T.H.	Cortisol	S
Témoin 29/9	125	11	2
Sous métopirone 30/9	355	3	6,5

- A.R.P. Aldostérone, 28 septembre (sous 6-8 g NaCl/j)

	Couché	Debout
A.R.P.	23,2	102
Aldostérone	22	81

La malade est mise à 3 x 5 mg de cortisone le 30 septembre. Le test à l'eau est normal le 4 octobre (1010/820) et le 22 octobre (1040/800) mais la réapparition des signes inflammatoires empêche la poursuite du sevrage.

N° 25 - BER... M. - 55 ans — *Service Pr. LEJEUNE*

Service Pr. NOEL

Début de la P.R. en 1943, à l'âge de 22 ans. La prednisone a été commencée en 1969 (5 mg/j), augmentée à 40 mg/j en 1972, puis rapidement diminuée à 15 mg/j jusqu'au 10 décembre 1975. Elle prend depuis cette date prednisone 8 mg/j plus 5 mg d'hydrocortisone tous les deux jours. Une ostéonécrose aseptique de la hanche droite apparait en juin 1976. Décision de sevrage. La dose totale reçue est d'environ 19,5 g de prednisone. Il n'y a pas d'aspect cushingoïde ni de glycosurie. T.A. 11,5/6,5.

Premier bilan : juin 1976 sous 8 mg de Cortancyl*.

- Test à l'eau, 9 juin : 650/1000 (sevrage)

- Cycle 3 juin 1976 :

	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h
A.C.T.H.	25	10	5	15	10
Cortisol	5	10,5	3,5	1	1,6

Test de Thorn :

. 4 juin 1976, Témoin : D = 2200 ml

Créatinine	420 mg/l	920 mg/24 h
17-hydroxystéroïdes	1,1 mg/l	2,42 mg/24 h
17-cétostéroïdes	3,25 mg/l	7,15 mg/24 h

. 5 juin 1976, sous ACTH : D = 1200 ml

Créatinine	560 mg/l	670 mg/24 h
17-hydroxystéroïdes	: 7 mg/l	8,4 mg/24 h
17-cétostéroïdes	2,45 mg/l	2,94 mg/24 h

Cortisol : 8 h = 8 - 16 h = 15,6

Départ avec 3 x 5 mg de cortisone et consigne de baisser la cortisone de 5 mg chaque fois que le test à l'eau est normal. Après trois mois, la cortisone n'a pas été diminuée. Au contraire, la malade a repris de la prednisone par intermittence bien qu'il n'y ait pas eu d'évolution de la P.R. Un deuxième bilan est fait.

Deuxième bilan : septembre 1976 :

- 23 septembre 1976 , sous sevrage Robinson 465/1000

- Cycle	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h
A.C.T.H.	55	65	43	40	20
Cortisol	4	4	5	0,5	1

- 24 septembre 1976 (sous sevrage) : hypoglycémie insulinique

	Témoin	30'	60'	90'	120'
Glycémie	0,72	0,43	0,66	0,69	0,79
A.C.T.H.	115	55	200	100	80
Cortisol	7,5	7	4	7,5	6

- 26 septembre 1976 (sous sevrage) métopirone :

	A.C.T.H.	Cortisol	S
Témoin, 26 septembre	85	0,5	< 1
sous métopirone, 27 septembre	140	< 1	< 1

- 28 septembre 1976 : A.R.P. Aldostérone

	Couché	Debout
A.R.P.	10,4	32,6
Aldostérone	20	48

Départ avec poursuite de la cortisone et surveillance par les tests à l'eau. Mais la malade se remet spontanément à la prednisone à partir du 10 octobre allégeant d'asthénie, d'arthralgies sans signes objectifs et disant "se sentir mieux ainsi" et "qu'elle ne peut se passer de cortancyl". Echec du sevrage par dépendance psychique majeure. Présence d'un déficit corticotrope.

N° 26 - M. BUJ... F. - 51 ans Service Pr. NOEL 4.629 R

Aucun antécédent. La corticothérapie est commencée en septembre 1968 devant une dyspnée d'effort progressivement croissante depuis deux ans avec crises parosystiques surajoutées. Le malade reçoit successivement :

- de septembre 1968 à décembre 1968 : Triamcinolone*4 : 1 cp/jour
- de décembre 1968 à début 1970 : Dépomédrol* I.M. à des doses non précisées,
- de début 1970 à début 1971 : une ampoule de Kenacort*40 I.M. tous les 15 jours,
- de début 1971 à novembre 1972 : Kenacort*4 1cp/jour associé à une ampoule de synacthène retard tous les dix jours,
- de novembre 1972 à décembre 1973 : Kenacort*4 1cp/jour associé à une ampoule de synacthène retard tous les huit jours,
- de décembre 1973 à mai 1975 : Kenacort*4 2 cp/jour associés à une ampoule de synacthène retard tous les huit jours,
- de mai 1975 à mai 1976 : Kenacort*4 : 2 cp/jour,
- de mai 1976 au 17 janvier 1977 : une ampoule de Kenacort*40 I.M. toutes les trois semaines. La dernière injection est faite le 17 janvier 1977.

La décision de tentative de sevrage est prise en raison :

- des complications iatrogènes : aspect cushingoïde majeur avec obésité facio tronculaire, bosse de bison, érythose du visage, atrophie cutanée et musculaire, ecchymoses spontanées, HTA à 18/10 depuis trois mois, ostéoporose, responsable de douleur rachidiennes intenses et d'une fracture de la sixième cote droite spontanée, traitée depuis un an (calcium stérogyl et strombaject*),
- de l'inefficacité de la thérapeutique sur la symptomatologie respiratoire.

La dose totale de corticoïdes administrée est impossible à chiffrer, précisément en raison de l'emploi du synacthène et de posologies non connues. Elle peut être estimée à au moins 32 g d'équivalent-prednisone.

Premier bilan : février 1977 :

. 7 février 1977 :

Test à l'eau : 1105/1000

Ionogramme sanguin : Ht 47, Cl 105, Na 145, K 4,3, RA 29, Pt 72, urée 0,36

Ionogramme urinaire : D 2500 ml 118, Na 126, K 22, urée 9.

Glycémie : 0,65 g/l

Calcémie : 96 mg/l - Phosphorémie : 37 mg/l

. 7 février 1977 :

Cycle	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h
A.C.T.H.	75	55	55	145	-
Cortisol	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1

Test de Thorn :

. 8 février 1977 : D = 1400 ml

Créatinine :	1180 mg/l	1652 mg/24 h
17-cétostéroïdes :	2,8 mg/l	3,92 mg/24 h
17-O.H.stéroïdes :	1,1 mg/l	1,54 mg/24 h

. 9 février 1977 : D = 2300 ml

Créatinine :	700 mg/l	1610 mg/24 h
17-cétostéroïdes :	2,15 mg/l	4,94 mg/24 h
17-O.H.stéroïdes :	2 mg/l	4,6 mg/24 h

Dosages plasmatiques :

Cortisol : 8 h = 0,5 - 16 h = 6 µg/100 ml

Aldostérone : 8 h = 56 - 16 h = 72 pg/ml

Test à la métopirone :

. 13 février 1977 : D = 2500 ml

Créatinine :	740 mg/l	1850 mg/24 h
17-cétostéroïdes :	2,15 mg/l	5,37 mg/24 h
17-O.H.stéroïdes :	0,9 mg/l	2,25 mg/24 h
H_4 S :	0,5 mg/l	1,25 mg/24 h

. 19 février 1977 : D = 2400 ml

Créatinine :	700 mg/l	1680 mg/24 h
17-cétostéroïdes :	3,75 mg/l	9 mg/24 h
17-O.H.stéroïdes :	0,57 mg/l	1,36 mg/24 h
H_4 S :	0,45 mg/l	1,08 mg/24 h

. 15 février 1977 : D = 2000 ml

Créatinine :	840 mg/l	1680 mg/24 h
17-cétostéroïdes :	3,5 mg/l	7 mg/24 h
17-O.H.stéroïdes :	0,9 mg/l	1,8 mg/24 h
H_4 S :	0,7 mg/l	1,4 mg/24 h

Dosages plasmatiques à 08 h :

	Cortisol	S	A.C.T.H.
14 février	< 1	< 1	90
15 février	< 1	< 1	80

Hypoglycémie insulinique le 16 février 1977 :

Dose : 5 u/m2 soit 8,50 U IO. en IV

Résultats :	Glycémie	A.C.TH.	Cortisol
To	0,54 g/l	85 pg/ml	1 µg/ml
30'	0,21 g/l	110 pg/ml	1 µg/ml
60'	0,45 g/l	130 pg/ml	3,5 µg/ml
90'	0,49 g/l	100 pg/ml	3 µg/ml
120'	0,57 g/l	95 pg/ml	2,5 µg/ml

Stimulation de la réaction d'aldostérone par l'orthostatisme, 7 février 1977, (sous 6-8 g NaCl/j) :

	A.R.P.	Aldostérone
Couché	117	< 20
Debout	171	45

Le 18 février, le malade est mis à la cortisone ; 5 mg matin, midi et soir avec la consigne de faire des tests à l'eau régulièrement et de supprimer 5 mg de cortisone en commençant par la prise du soir chaque fois que le test à l'eau est normal.

. 8 mars : Test à l'eau : 1155/1000

Passage à cortisone : 5-5-0 le 11 mars;

. 30 mars : Test à l'eau : 1060/1000

Passage à la cortisone 5-0-0 seulement le 12 avril,
puis 5 mg tous les deux jours le 21 avril,
puis 5 mg deux fois par semaine le 30 avril ;

. 20 mai 1977 : arrêt complet.

Deuxième bilan : juin 1977.

Cliniquement, l'état respiratoire est inchangé de même que l'ostéoporose. Il existe une asthénie modérée ne prédominant pas le soir. La T.A. est à 13/6. L'obésité facio-tronculaire régresse.

. 7 juin 1977 :

Test à l'eau : 1100/1000

Ionogramme sanguin : Ht 45, Cl 105, Na 191, K 4,1, RA 30,5, Pt 56, urée 0,40

Cycle	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h
A.C.T.H.	20	35	< 15	< 15	-
Cortisol	5,5	3	2	1	1
Aldostérone	24	37	63	63	< 20

Test de Thorn :

. 7 juin 1977 : D = 3100 ml

Créatinine : 620 mg/l	1922 mg/24 h
17-cétostéroïdes : 3,25 mg/l	10,07 mg/24 h
17-O.H.stéroïdes : 0,8 mg/l	2,48 mg/24 h

. 8 juin 1977 : D = 2500 ml

Créatinine	: 820 mg/l	2050 mg/24 h
17-cétostéroïdes	: 6,87 mg/l	17,17 mg/24 h
17-O.H.stéroïdes	: 2,8 mg/l	7 mg/24 h

Dosages plasmatiques :	8 h	16 h
Cortisol	3	14,5 µg/100 ml
Aldostérone	63	73 pg/ml

Test à la métopirone :

. 13 juin 1977 : D = 1900 ml

Créatinine	: 900 mg/l	1710 mg/24 h
17-cétostéroïdes	: 5 mg/l	9,5 mg/24 h
17-O.H.stéroïdes	: 0,7 mg/l	1,33 mg/24 h
H_4 S	: 0	0

. 14 juin 1977 : D = 2350 ml

Créatinine	: 780 mg/l	1833 mg/24 h
17-cétostéroïdes	: 5,85 mg/l	13,79 mg/24 h
17-O.H.stéroïdes	: 1,1 mg/l	2,59 mg/24 h
H_4 S	: 0,7 mg/l	1,65 mg/24 h

. 15 juin 1977 : D = 2200 ml

Créatinine	: 740 mg/l	1620 mg/24 h
17-cétostéroïdes	: 5,12 mg/l	11,26 mg/24 h
17-O.H.stéroïdes	: 1,45 mg/l	3,19 mg/24 h
H_4 S	: 1,15 mg/l	2,53 mg/24 h

Dosages plasmatiques à 08 h :

	Cortisol	S	A.C.T.H.
14 juin	1,5	1	55
15 juin	0,5	4	95

Hypoglycémie insulinique le 10 juin :

	Glycémie	A.C.T.H.	Cortisol
To	0,54 g/l	20 pg/ml	4 µg/100 ml
30'	0,13 g/l	25 pg/ml	3,5 µg/100 ml
60'	0,30 g/l	90 pg/ml	6 µg/100 ml
90'	0,41 g/l	30 pg/ml	5,5 µg/100 ml
120'	0,54 g/l	100 pg/ml	5,5 µg/100 ml

Stimulation de l'aldostérone pour l'orthostatisme, 13 juin 1977 :

	A.R.P.	Aldostérone
Couché	13,6	< 20
Debout	22	< 20

On laisse partir le malade avec la consigne de ne prendre de la cortisone qu'en cas de stress et avec traitement par le stérogyl.

Troisième bilan : septembre 1977.

Cliniquement, l'aspect cushingoïde a disparu, il n'y a pas d'asthénie, la T.A. est à 14/8. Les douleurs d'ostéoporose persistent. L'état respiratoire est inchangé.

. 5 septembre 1977 :

Test à l'eau : 1230/1000

Cycle :	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	
A.C.T.H.	30	35	30	35	170	
Cortisol	5,5	5	11	11	7,5	Inversion de tube ?

Test de Thorn :

. 5 septembre 1977 : D = 2550 ml

Créatinine 500 mg/l	1275 mg/24 h
17-cétostéroïdes : 2,67 mg/l	6,7 mg/24 h
17-O.H.stéroïdes : 0,69 mg/l	1,76 mg/24 h

. 6 septembre 1977 : D = 1750 ml

Créatinine 880 mg/l	1540 mg/24 h
17-cétostéroïdes : 6,5 mg/l	11,4 mg/24 h
17-O.H.stéroïdes : 4,72 mg/l	8,26 mg/24 h

Dosages plasmatiques :	8 h	16 h
Cortisol	12	35,5
Aldostérone	84	102

Hypoglycémie insulinique le 14 septembre :

	Glycémie	A.C.T.H.	Cortisol
To	0,65	35	12
30'	0,30	35	12,5
60'	0,68	105	18
90'	0,53	60	28
120'	0,69	40	17

Métopirone :

. 9 septembre 1977 : D = 1800

Créatinine	: 920 mg/l	1656 mg/24 h
17-cétostéroïdes	: 6,75 mg/l	12,1 mg/24 h
17-O.H.stéroïdes	: 0,65 mg/l	1,17 mg/24 h
H_4 S	: 1 mg/l	1,8 mg/24 h

. 10 septembre 1977 : D = 2100

Créatinine	: 660 mg/l	1386 mg/24 h
17-cétostéroïdes	: 5,12 mg/l	10,8 mg/24 h
17-O.H.stéroïdes	: 2,20 mg/l	4,62 mg/24 h
H_4 S	: 2,10 mg/l	4,41 mg/24 h

. 11 septembre 1977 : D = 2500

Créatinine	: 580 mg/l	1450 mg/24 h
17-cétostéroïdes	: 2,87 mg/l	7,2 mg/24 h
17-O.H.stéroïdes	: 3,1 mg/l	7,75 mg/24 h
H_4 S	: 2,8 mg/l	7 mg/24 h

Dosage plasmatique à 8 h :

	Cortisol	S	A.C.T.H.
10 septembre	8,5	5	-
11 septembre	4	2	-

Dosage rendu difficile et résultat discutable en raison d'interférences avec des dérivés probables de la vitamine D absorbée par le malade.

Stimulation de l'aldostérone par l'orthostatisme, 9 septembre 1977 :

	A.R.P.	Aldostérone
Couché	10,7	33
Debout	16,9	29

Le test à la métopirone est refait au mois de janvier 1978.

. 11 janvier 1978 : D = 1250 ml

Créatinine	: 1040 mg/l	1300 mg/24 h
17-cétostéroïdes	: 1 mg/l	1,25 mg/24 h
17-O.H.stéroïdes	: 2,2 mg/l	2,75 mg/24 h
H_4 S	0	0

. 12 janvier 1978 : D = 1750 ml

Créatinine	: 740 mg/l	1295 mg/24 h
17-cétostéroïdes	: 2,19 mg/l	3,72 mg/24 h

	17-O.H.stéroïdes : 4,9 mg/l	7,53 mg/24 h
	H_4 S : 2,65 mg/l	4,64 mg/24 h
. 13 janvier 1978 :	D = 1200 ml	
	Créatinine : 1220 mg/l	1464 mg/24 h
	17-cétostéroïdes : 7,19 mg/l	8,55 mg/24 h
	17-O.H.stéroïdes : 14 mg/l	16,8 mg/24 h
	H_4 S : 11,8 mg/l	14,16 mg/24 h

N° 27 - HOF... M. - 72 ans Service Pr. MORNEX 8.741

P.R. depuis 1967, mise en Cortrosyn+ en janvier 1973 à la fréquence d'une injection par semaine. Arrêt en septembre 1974 en raison d'un aspect cushingoïde et d'une poussée d'H.T.A. à 29 avec accident vasculaire régressif. Reprise sous forme de Synacthène retard+ 0,5 mg à la fréquence d'une injection tous les cinq ou sept jours à partir de janvier 1975, puis tous les quatre jours.

Hospitalisation en septembre 1976 à l'hôpital des Charpennes (Pr. Ag. BOUVIER) où l'on note : hypokaliémie, aspect cushingoïde, hypertension, ostéoporose et troubles psychiques avec bouffées délirantes. L'indication d'espacement des injections n'est pas suivie.

Hospitalisation le 3 février 1977 dans le service du Pr. MORNEX pour bilan surrénalien et éventuel sevrage. La dernière injection a été faite le 15 janvier. On note : aspect cushingoïde, atrophie cutanée avec ecchymoses, discrète atrophie quadricipitale, T.A. 18/10, syndrome dépressif avec bouffées confusionnelles, ostéoporose. Pas de signes inflammatoires articulaires.

. 4 février 1977 :

Test à l'eau : 78 %

Ionogramme sanguin : Na 104, K 2,9, Cl 104, RA 25, urée 0,75, Pt 62,

Ionogramme urinaire (/24H) Na 39, K 12, Cl 36, urée 3

Cycle	8 h	12 h	16 h	20 h
A.C.T.H.	10	42	20	20
Cortisol	19,4	17,4	12	9,3

Test de Thorn :

. 4 février 1977 :

Témoin : D = 1500 ml

Créatinine	: 570 mg/l	855 mg/24 h
17-hydroxystéroïdes	: 2,4 mg/l	3,6 mg/24 h
17-cétostéroïdes	: 0,79 mg/l	1,09 mg/24 h

. 5 février 1977 :

sous synacthène D = 1300 ml

Créatinine	: 390 mg/l	507 mg/24 h
17-hydroxystéroïdes	: 8,2 mg/l	10,7 mg/24 h
17-cétostéroïdes	: 1,64 mg/l	2,19 mg/24 h

Cortisol : 8 h = 19,2 - 16 h = 54

Aldostérone : 8 h = 20 - 16 h = 139

Test à la métopirone :

. 8 février 1977

Témoin : D = 1300 ml

Créatinine :	480 mg/l	624 mg/24 h
17-hydroxystéroïdes :	3 mg/l	3,9 mg/24 h
17-cétostéroïdes :	0,9 mg/l	1,2 mg/24 h
H_4 S :	0	0

. 9 février 1977

sous métopirone D = 1600 ml

Créatinine :	440 mg/l	704 mg/24 h
17-hydroxystéroïdes :	3 mg/l	4,8 mg/24 h
17-cétostéroïdes :	1 mg/l	1,6 mg/24 h
H_4 S :	1 mg/l	1,6 mg/24 H

. 10 février 1977

après métopirone D = 1400 ml

Créatinine	620 mg/l	868 mg/24 h
17-hydroxystéroïdes :	24,8 mg/l	34,7 mg/24 h
17-cétostéroïdes :	1,4 mg/l	2 mg/24 h

Départ avec traitement anti-dépresseur et anti-inflammatoire non stéroïdien. La T.A. se maintient à 17/10, le visage se désinfiltre. Il n'y a pas de rechute de la P.R.

N° 28 - BIL... U. - 70 ans — Service du Pr. NOEL

Polyarthrite rhumatoïde depuis janvier 1974. Traitée successivement par Dépomedrol* IM pendant dix mois, puis Cortancyl* 5 à 15 mg/associé depuis septembre 1975 à Synacthène 0,5 mg IM trois fois par semaine. Le traitement est arrêté en février 1976. Il existait avant l'arrêt un faciès cushingoïde, une T.A. à 16/8 et une glycosurie.

Le test à l'eau passe de 126 % six jours après le sevrage à 46 % trois semaines après et 36 % quatre semaines tandis que la T.A. chute à 11/5 et qu'apparait une asthénie.

Hospitalisation le 23 mars, soit six semaines après le sevrage pour bilan surrénalien et hypophysaire. Cliniquement, l'aspect cushingoïde persiste (amyotrophie, atrophie cutanée, faciès arrondi). Mais spontanément l'asthénie a presque disparu et la T.A. est remontée à 14/6. La biologie confirme la récupération de la fonction surrénalienne.

Test à l'eau : 71 %

Ionogramme sanguin : Na 147, K 4,2, Cl 110, RA 25,5, urée 0,50, Pt 70

Glycémie 0,80, glycosurie nulle.

Cycle, 26 mars :	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	
A.C.T.H.	55	65	50	60	70	pg/ml
Cortisol	7	6,5	3	3,5	3,5	µg/100 ml

Test de Thorn :

. 27 mars :

Témoin : D = 1300 ml

17-hydroxystéroïdes : 5,2 mg/l — 6,76 mg/24 h

17-cétostéroïdes : 4,25 m/l — 5,52 mg/24 h

. 28 mars

sous synacthène : D = 1300 ml

17-hydroxystéroïdes : 16,7 mg/l — 21,7 mg/24 h

17-cétostéroïdes : 5,62 mg/l — 7,3 mg/24 h

Cortisol : 8 h = 13 µg/100 ml - 16 h = 38 µg/100 ml

Métopirone :

. 30 mars 1976

Témoin : D = 1000 ml

Créatinine : 950 mg/l — 950 mg/24 h

17-hydroxystéroïdes : 4,6 mg/l — 4,6 mg/24 h

17-cétostéroïdes : 8,12 mg/l — 8,12 mg/24 h

H_4 S — 0 — 0

. 31 mars 1976

sous métopirone : D = 600 ml

Créatinine	1300 mg/l	780 mg/24 h
17-hydroxystéroïdes	22,6 mg/l	13,56 mg/24 h
17-cétostéroïdes :	10,25 mg/l	6,15 mg/24 h
H_4 S :	17,4 mg/l	10,44 mg/24 h

. 1er avril 1976

après métopirone : D = 1400 ml

Créatinine	760 mg/l	1064 mg/24 h
17-hydroxystéroïdes	29,2 mg/l	40,88 mg/24 h
17-cétostéroïdes :	6,12 mg/l	8,56 mg/24 h
H_4 S :	25,4 mg/l	35,56 mg/24 h

Test à la lysine vasopressine, 2 avril 1976 :

	Témoin	30'	60'	120'
A.C.T.H.	125	90	70	35
Cortisol	9	5,5	7	5

Hypoglycémie insulinique :

	Témoin	30'	60'	90'	120'
Glycémie	0,71	0,24	0,34	0,61	0,63
A.C.T.H.	60	70	90	110	60
Cortisol	6	7	11	9	6,5

Au total sevrage sans rechute de la polyarthrite rhumatoïde mais avec épisode évocateur d'insuffisance surrénalienne suivi d'une récupération en six semaines.

	8 h	*12 h*	*16 h*	*20 h*	*24 h*	*Traitement Eq.Pr./j*
BAN... M.	90	100	70	45	65	5 - 0 - 5
BUJ... F.	75	55	55	145	-	10
NOR... D.	45	45	-	35	30	5 - 5 - 2,5
COL... E.	7	26	52	52	-	5 - 5 - 2,5
HEL... M.	20	24	28	30	-	5 - 0 - 5
BAS... C.	30	40	25	35	-	5 - 0 - 5
BER... M.	25	10	5	15	10	8 - 0 - 0
BOM... S.	25	10	5	5	10	5 - 0 - 5
ROL... O.	95	75	60	40	25	5 - 0 - 0
DEL... P.	26	125	30	30	20	5 - 0 - 0
KI.... M.	20	20	10	18	-	5 - 0 - 5
MAT... A.	130	75	10	-	30	2,5 -0- 2,5
BON... S.	70	55	40	-	45	1 - 0 - 1
PIA... R.	74	82	17	51	51	5 - 0 - 2,5
m ± tSm	59,15±15,35	55,71±15,30	34,29±11,07	42,08±19	36,11±20,38	

T E M O I N S	118	127	242	330	
	98	100	106	105	
	66	69	77	57	
	68	88	86	84	
	75	78	80	82	
	5	25	27	27	
	86	82	88	52	
	112	58	198	74	
m ± tSm	78,5 ±31,6	78,31±26,7	113±63,9	101,4±84,9	
	p > 0,10	p > 0,05	p < 0,01	p > 0,05	

- COMPARAISON DES CYCLES D'A.C.T.H. TEMOIN ET SOUS CORTICOTHERAPIE -

	8 h	*12 h*	*16 h*	*20 h*	*24 h*	*Traitement Eq.Pr./j*
BAN... M.	1	3,5	<1	<1	<1	5 - 0 - 5
BUJ... F.	<1	<1	<1	<1	<1	10
NOR... D.	3,5	0,5	0,5	0,5	0,5	5 - 5 - 2,5
COL... E.	1,8	1,2	0,6	1,5	-	5 - 5 - 2,5
HEL... M.	2,4	2,7	2,7	2,3	-	5 - 0 - 5
BAS... C.	7,2	6,8	6,0	6,3	-	5 - 0 - 0
BER... M.	5	10,5	3,5	1	1,6	8 - 0 - 0
BOM... S.	8,2	7,2	1,2	<1	<1	5 - 0 - 5
ROL... O.	13	6	5	3	2	5 - 0 - 0
DEL... P.	4,2	3	2,7	1,8	1,2	5 - 0 - 0
KI.... M.	2,4	9	3,3	2,4	-	5 - 0 - 5
MAT... A.	10,5	6,5	2	1	-	2,5 -0- 2,5
BOM... S.	7	2	2	5	1	1 - 0 - 1
GUI... G.	4	6	4,5	4,5	2	5 - 0 - 5
BEL... L.	5	5	4,2	3,3	3,3	10 - 0 - 10
DEB... Ed	12,5	-	2,5	1	-	5 - 0 - 5
PIA...	<5	<5	6	<5	<5	5 - 0 - 2,5
m ± tSm	5,35±1,13	4,55±1,61	2,80±0,57	2,09±0,92	1,42±0,64	

T E M O I N S	7,8	4,8	3,0	1,9	-	
	14,4	11,4	10,8	4,2	-	
	11,4	5,7	3,6	2,7	-	
	12,3	13,8	9,3	11,4	-	
	7,3	6,9	6,6	1,5	-	
	18,9	11,7	10,8	3,6	-	
	10,8	6	3,9	3,3	-	
	14,4	10,2	6,0	3,0	-	
	14,1	12,6	9,3	4,2	-	
m ± tSm	12,38±2,77	9,23±2,50	7,03±2,40	3,98±2,25		
	p < 0,001	p < 0,01	p < 0,001	0,05<p< 0,10		

- COMPARAISON DE CYCLES DE CORTISOL TEMOINS ET SOUS CORTICOTHERAPIE -

	17-hydroxystéroïdes		*17-cétostéroïdes*		*Aldostéronémie*		*Cortisolémie*	
	J.0	*J.1*	*J.0*	*J.1*	*8 h*	*16 h*	*8 h*	*16 h*
BAN... M.	6	21,5	15,75	20,15	-	-	3	17
BUJ... F.	1,54	4,6	3,92	4,94	<20	72	0,5	6
NOR... D.	1,5	9,14	3,5	9,98	-	-	4	11
COL... E.	1,4	3,2	2,8	4,2			1,2	13,8
HEL... M.	0,9	6,2	1,57	2,4	265*	262	8,1	21,3
BAS... C.	9,4	3,9?	2,2	2,7	273*	415	3,3	30,3
BER... M.	2,42	8,4	5,15	2,94	-	-	8	15,6
BOM... S.	0,54	15,3	6,96	17,05	-	-	6,8	20
ROL... O.	5,83	7?	7,7	7,05?	-	-	19	22
DEL... P.	3,4	15,5	1,2	3,6	20	78	4,8	33,6
KI... M.	4,4	5,3	3,5	4	<20	76	3,6	10,5
GUI... G.	5,7	6,31	4,5	3,41	-	-	8,5	14
BEL... L.	2,86	7,41	4,42	7,31	-	-	8,8	13,2
DEB... E.	4,63	5,6?	2,54	6,9	-	-	12,5	20,5
PIA... A.	1,53	6,8	6,8	9,5	-	-	<5	16
POL... A.	0,27	6,5	0,8	2,7	22	166	2	11,3
DAV... R.	2,75	11,78	7,96	18,52	-	-	11	36
ASC... M.	1,8	11,4	1,4	2,6	470*	302	10,8	30,6
DUG... A.	2,2	5,2	2	3,8	-	-	-	-
VAU... J.	0	0	4,1	6,2	-	-	-	-
ALC... M.	0	0,72	2,8	4,2	-	-	<5	<5

- RESULTATS DU TEST DE THORN -

* = sujet debout avant le début de la perfusion

	17-hydroxystéroïdes		*17-cétostéroïdes*		*Aldostéronémie*		*Cortisolémie*		
	J.0	*J.1*	*J.0*	*J.1*	*8 h*	*16 h*	*8 h*	*16 h*	
KI ... M.	4,4	5,3	3,5	4,4	<20	76	9,6	10,5	sous corticothérapie
DEL... P.	3,4	15,5	1,2	3,6	20	78	4,8	33,6	
POL... A.	0,27	6,5	0,8	2,7	22	166	2	11,3	
BUJ... F.	1,54	4,6	3,92	4,94	<20	72	0,5	6	
BAS... C.	3,4	3,3	2,2	2,7	273*	415	9,3	30,9	
ASC... M.	1,8	11,4	1,4	2,6	470*	302	10,8	30,6	
HEL... M.	0,9	6,2	1,57	2,4	265*	262	8,1	21,3	

* = en orthostatisme au début de la perfusion

	1,8	4,8	3,2	3,8	<20	96	0,6	7,5	I. A. H.
*	15,6	13,6	1,3	2	<20	78	20,7	21,4	

* = sous 25 mg de cortisone

Se...	0,82	0,9	3,3	2,9	<20	<20	0,6	0,9	Addison
D...	1,4	2,2	2,2	3,9	<20	<20	3,4	2,9	
C...	1,6	1,6	3,1	1,9	<20	<20	2,1	3,1	
CH...*	11	11,5	3,2	2,9	<20	59	7,8	12,6	

* = sous 25 mg de cortisone

M. L...	4,4	24,7	5,9	7,6	20	115	10	22,2	témoins
M. B...	6,1	13,4	3,44	4,36	<20	174	11,7	31,2	
M. G...	8,7	15,2	6,4	9,2	67	164	10,5	29	

TA	*Aldostérone*		*A. R. P.*		*Aldostérone*		*A. R. P.*		
14/9 KI...M.	62	255	23,2	54,3	15	18	294	855	Se...
11/7 DEL..P.	20	219	25,2	43,4	<20	23	576	703	D...
15/8 POL..A.	22	194	51,5	123	60	38	87,8	74,4	C...
18/10 BUJ..F.	<20	45	117	171	20	50	188	570	Ch...
11,5/8 HEL..M.	77	422	21,5	37	couché	debout	couché	debout	
12/6 DEB..E.	75	261	84,5	219	Addison				
12,5/6,5 GUI..G	24,9	152	<20	268					
10,5/5 ROL...O.	22	81	23,2	102					
14/9 NOR..D.	197	376	94,3	101					
11,5/6 BER...M.	20	48	10,4	32,6					
12/7 BOM..S.	<20	26	11	16,5					
	couché	debout	couché	debout					
	Sous corticothérapie								

- RESULTATS DE LA STIMULATION DE L'ALDOSTERONE -

- METOPIRONE CLASSIQUE SUR TROIS JOURS -

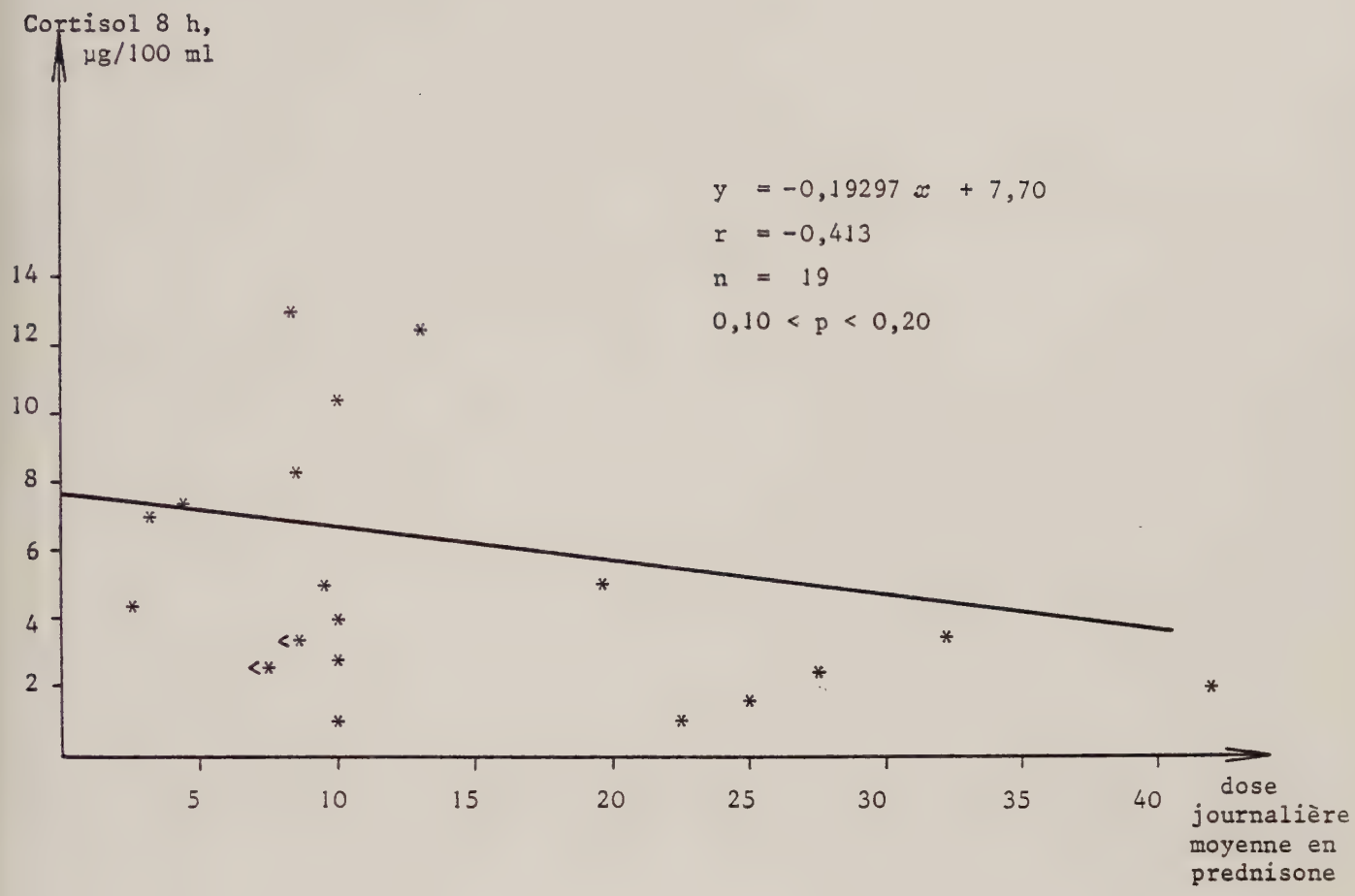
	17-Hydro-stéroïdes			*17-Cétos-stéroïdes*			*Tétra Hydro S.*			*Cortisol*		*Splas-matique*		*A.C.T.H.*	
	J-1	*J.0*	*J+1*	*J-1*	*J.0*	*J+1*	*J-1*	*J.0*	*J+1*	*J.0*	*J+1*	*J.0*	*J+1*	*J.0*	*J+1*
VAU..	0	0	0	8,1	7,3	5	0	0	0	-	-	-	-	-	-
HEL..	2,54	1,89	2,11	2,26	2,09	0,7	0	0,3	1,42	15,8	4,2	<0,1	15,7	24	41
BUJ..	2,25	1,36	1,8	5,37	9	7	1,25	1,08	1,4	<1	<1	<1	<1	90	80
BON.*	2,13	1,2	2,72	8,75	1,42	5,60	0	0,52	2,56	1	2,5	1	1	60	95
DEL..	4	8,6	12,2	1,8	3,8	4	0	6,8	7,6	6,9	1,2	0,1	16,9	46	119

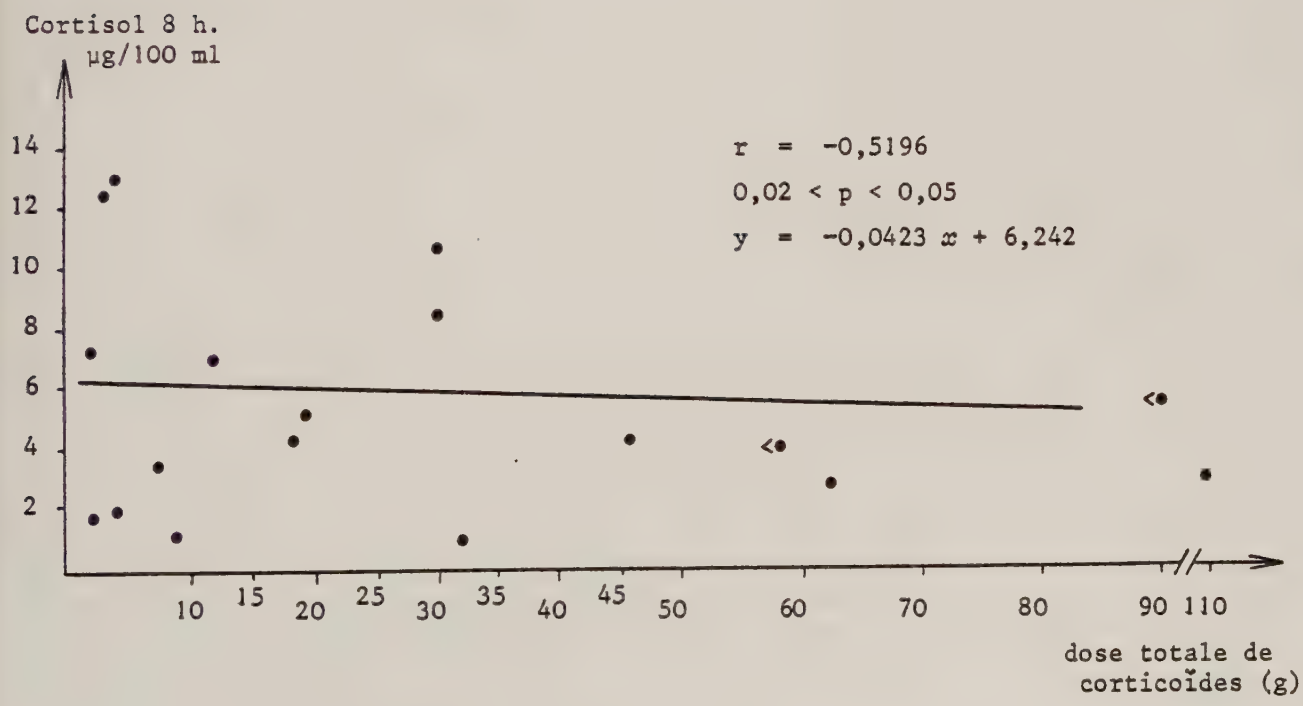
* = BON.. - Test au Synocthène T = 6 µg 60' = 20 µg (cortisol plasmatique)

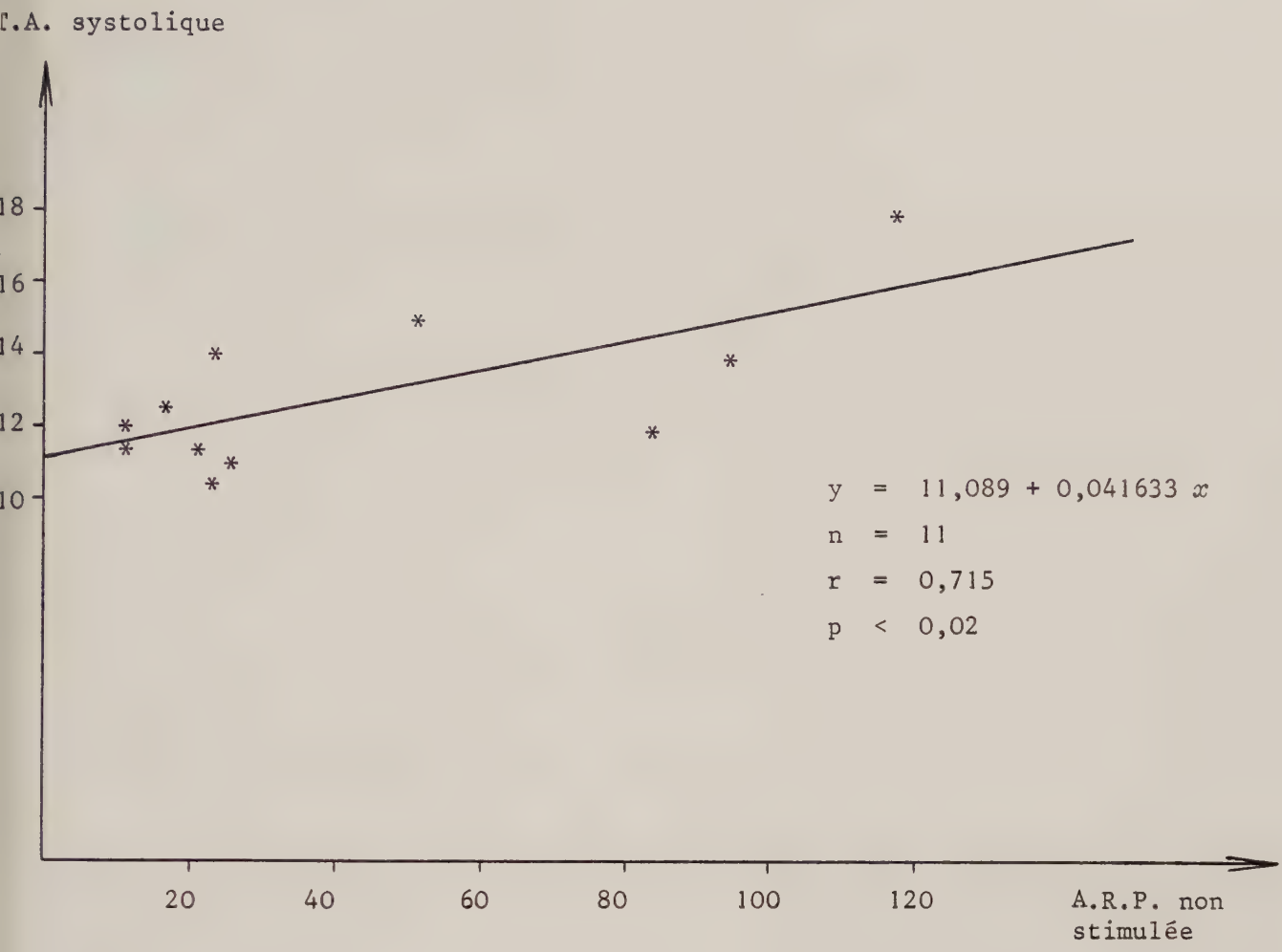
	Cortisol 8 h		*S.plasmatique 8 h*		*A.C.T.H. 8 h*	
	J.0	*J+1*	*J.0*	*J+1*	*J.0*	*J+1*
NO...	9,9	3,6	< 1	7,4	30	105
ROL...	11	3	2	6,5	125	355
BANC..	2	< 1	0	2	80	110
BER...	0,5	< 1	< 1	< 1	85	140
BOM...	4	4	< 1	8	20	110
DAV...	16	6,1	<0,1	18,4	-	-

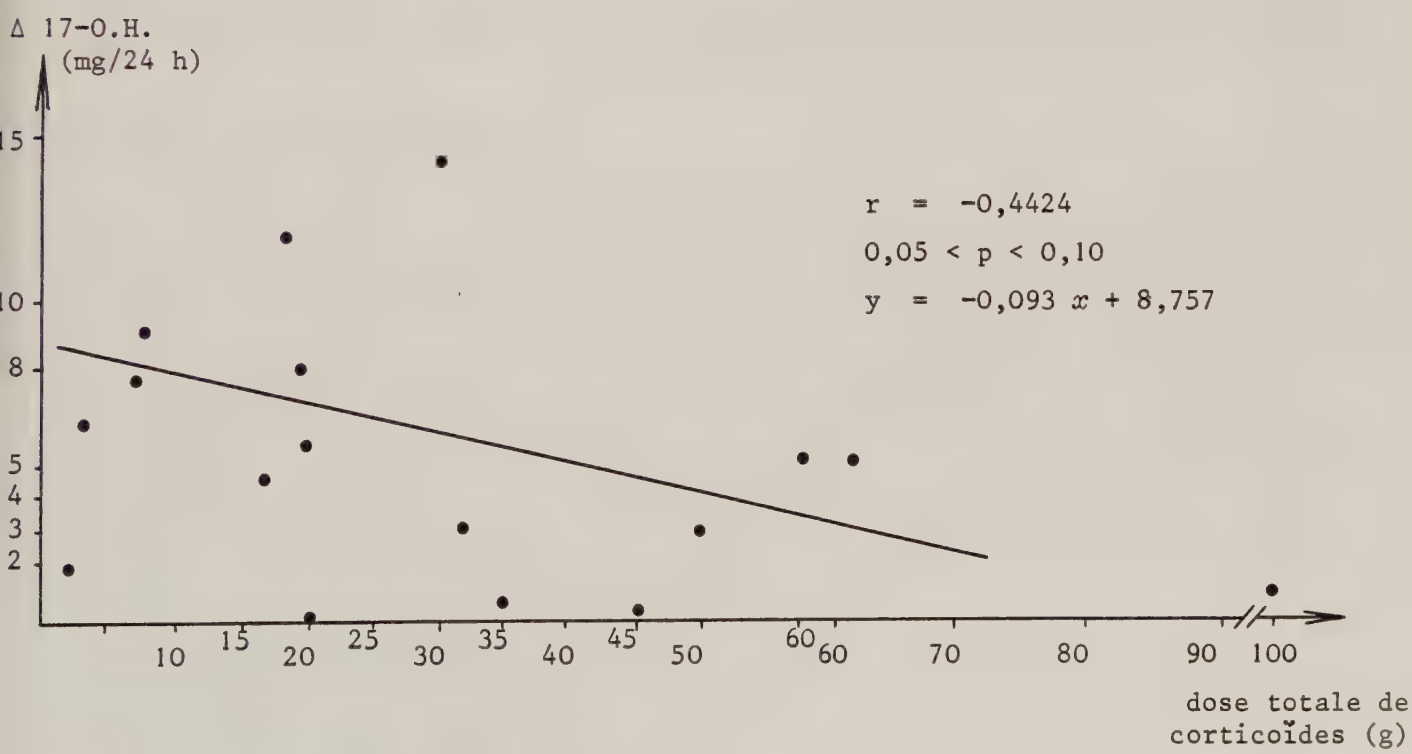
Test à la métopirone avec uniquement dosages plasmatiques avant et après prise de métopirone.

- REPONSES AU TEST A LA METOPIRONE APRES ARRET DE LA CORTICOTHERAPIE CHEZ DIX MALADES -


Cortisol 8 h,
µg/100 ml
y = -0,19297 x + 7,70
r = -0,413
n = 19
0,10 < p < 0,20
14
12
10
8
6
4
2
5
10
15
20
25
30
35
40
dose
journalière
moyenne en
prednisone


Cortisol 8 h.
µg/100 ml
r = -0,5196
0,02 < p < 0,05
y = -0,0423 x + 6,242
14
12
10
8
6
4
2
10
15
20
25
30
35
40
45
50
60
70
80
90
110
dose totale de
corticoïdes (g)


T.A. systolique
18
16
14
12
10
y = 11,089 + 0,041633 x
n = 11
r = 0,715
p < 0,02
20
40
60
80
100
120
A.R.P. non stimulée


Δ 17-O.H.
(mg/24 h)
15
10
8
5
4
3
2
r = -0,4424
0,05 < p < 0,10
y = -0,093 x + 8,757
10
15
20
25
30
35
40
45
50
60
60
70
80
90
100
dose totale de corticoïdes (g)

Chapitre V :

- RETENTISSEMENT DES CORTICOTHERAPIES PROLONGEES SUR LA FONCTION CORTICOTROPE ET LA SURRENALE -

1. *ANATOMIE PATHOLOGIQUE :*

Le retentissement sur la cortico-surrénale de l'administration de corticoïdes naturels ou de synthèse est connu depuis longtemps, puisque, dès 1930, SMITH (1930 -285) suivi en 1937 de INGLE et KENDALL (1937 -144-), montrait que l'administration de quantités importantes d'extraits cortico-surrénaliens provoquait une atrophie du cortex surrénalien. L'introduction de la corticothérapie a été suivie de nombreux travaux histologiques expérimentaux chez l'animal et à l'occasion de vérifications anatomiques chez l'homme.

A. AU NIVEAU DE LA SURRENALE :

Chez l'animal, WINTER SILBERG et STOERK (1950 -318-) constatent, chez le rat traité par 3 mg. de cortisone/j., une chute de poids des surrénales de 40 % au dixième jour et de 50 % au bout de six semaines, tandis que la teneur en acide ascorbique baisse de 50 % dès le dixième jour. COSTE, DELBARRE et BASSET retrouvent cette baisse du poids des surrénales du rat sous cortisone et précisent l'histologie (1957 -65-). La glomérulée est intacte alors que les zones fasciculées et réticulées sont atrophiées : leur épaisseur est diminuée, les cellules sont petites, les inclusions lipidiques rares ou inexistantes. Ces lésions apparaissent en moins de dix jours et sont maximum en quarante jours environ. Elles sont réversibles à l'arrêt du traitement puisque WINTER (1950 -318-) note que l'arrêt d'une corticothérapie de six semaines est suivie d'une restauration histologique qui s'amorce en quelques jours pour être achevée en dix-sept à cinquante jours.

Chez l'homme, BENNET (1954 -18-) étudiant les surrénales de 190 sujets décédés après avoir suivi une corticothérapie pendant un temps variable, constate qu'elles sont atrophiées dans tous les cas où la mort survient moins de six semaines après l'arrêt du traitement. Lorsque ce délai était supérieur à six semaines la restauration de la surrénale était amorcée ou achevée, ce qui montre, là aussi, le caractère réversible des lésions. Il retrouve le

même respect de la glomérulée. Sur un plan chronologique, les premières lésions sont la disparition des inclusions lipidiques. Puis, dès le cinquième jour, le cortex diminue d'épaisseur par réduction de la taille des cellules, mais leur nombre total, de même que le nombre de couches cellulaires des zones fasciculée et réticulée, est peu ou pas diminué. Il n'y a de lésions dégénératives ni du noyau ni du cytoplasme. Après arrêt du traitement, la réapparition des inclusions lipidiques est parallèle ou légèrement en retard par rapport au retour du poids à la normale.

COSTE (1962 -66-) retrouve les mêmes lésions. Enfin, BATZENSCHLAGER (1965 -13-), étudiant des atrophies surrénaliennes de toute origine, retrouve comme étiologie une corticothérapie dans trente cas sur soixante-trois, soulignant du même coup la fréquence relative de cette étiologie.

B. AU NIVEAU DE L'HYPOPHYSE :

Dès 1950, LAQUEUR (1950 -176-) note la disparition des granulations basophiles et la présence de cellules hyalinisées semblables à celles décrites par CROOKES (1935 -69-) chez des malades atteints de syndrome de Cushing, dans l'hypophyse humaine après traitement par la cortisone ou l'A.C.T.H. GOLDEN (1950 -115-) et KILBY (1957 -160-) retrouvent les mêmes aspects. GOLDEN précise que le matériel hyalin présent n'est pas de l'A.C.T.H. et KILBY note un parallélisme entre lésions pituitaires et surrénaliennes : l'atrophie corticale lui parait proportionnelle à l'importance de la dégranulation basophile. Pour GOLDEN, les premières lésions sont la diminution, puis la disparition, des granulations basophiles suivies si la corticothérapie se prolonge de la hyalinisation et de la vacuolisation des cellules leur donnant l'aspect de cellules de CROOKES.

Le contenu pituitaire en A.C.T.H. a été étudié. Chez le chien, FARREL et LAQUEUR (1955 -96-) observent une baisse de ce contenu à 40 % de la normale après 14 jours de cortisone et à 3 % après 40 jours. Chez le rat, HOLUB et KITAY (1959 -137-) retrouvent cette chute à 40 % de la normale après une semaine de traitement suivie d'une remontée progressive après arrêt de la cortisone, remontée qui précède la restauration d'une fonction hypophyso-surrénalienne normale comme si le stock d'A.C.T.H. devait être reconstitué avant d'être libéré.

Chez l'homme, HOLUB, JAILER et KITAY (1959 -138-) comparent la concentration en A.C.T.H. dans l'hypophyse de sujets sous corticothérapie par rapport à des témoins (normalement : contenu total d'environ 50UI et concentration de 110 ± 25 mUI/mg). Ils ne la trouvent franchement abaissée que chez un sujet sur cinq, ayant reçu 25 g d'équivalent prednisone. Ils ne trouvent pas de relation avec la durée du traitement ni avec la dose journalière, mais avec le log decimal de la dose totale reçue.

Au total, le caractère essentiel des lésions est leur réversibilité et la precession de l'atteinte et de la restauration hypophysaire sur l'atteinte et la restauration surrénalienne.

2. *ETUDE CLINIQUE* :

A. AU COURS DE LA CORTICOTHERAPIE :

La mise au repos de la cortico-surrénale entraînée par une corticothérapie prolongée n'a habituellement pas de traduction clinique. La carence hormonale qui en résulte est en effet masquée par les corticoïdes exogènes absorbés. La manifestation la plus fréquemment rencontrée est au contraire l'hypocorticisme iatrogène.

La seule circonstance qui peut démasquer l'hypocorticisme latent est une agression. La couverture assurée par le corticoïde exogène devient insuffisante et l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien peut être incapable de réagir au stress, d'où le risque d'insuffisance surrénale aiguë. C'est la survenue de tels accidents lors d'intervention chirurgicale qui a attiré l'attention sur ce risque et montré l'importance du retentissement surrénalien des corticothérapies prolongées.

B. AU MOMENT ET APRES L'ARRET DE LA CORTICOTHERAPIE :

L'arrêt de la corticothérapie peut entraîner plusieurs ordres de manifestations :

1. Rechute de la maladie ayant justifié le traitement :

C'est le phénomène dit "de rebond". Il peut se voir quelque soit la durée de la corticothérapie et la maladie en cause. C'est un écueil fréquent et souvent responsable dans la littérature de l'échec des tentatives de sevrage. Ce risque est majeur si l'arrêt est brutal (HENCH, 1949 -132-), atténué mais toujours important si le sevrage est progressif : il est à l'origine de l'échec 39 fois sur 58 tentatives de sevrage de P.R. (DAVID-CHAUSSE et LAPORTE, 1968 -75-) et 23 fois sur 35 tentatives, toujours dans le cadre des P.R. (BACON, 1966 -11-). Personnellement, nous n'avons observé que 5 reprises évolutives au cours de 15 tentatives de sevrage, 1 minime (P.R.), et 4 importantes (2 asthmes et 2 P.R.) contribuant à l'échec du sevrage.

Cette rechute est parfois associée à des signes objectifs d'hypocorticisme (3 fois sur nos 5 cas, 8 sur 23 pour BACON, 1966 -11-), mais les deux manifestations peuvent être totalement dissociées et leurs rapports restent discutés. Il est certain qu'une poussée évolutive, en particulier d'asthme (Pi... et Dug...), peut jouer le rôle de stress et précipiter l'hypocorticisme. Par contre, on ne peut affirmer qu'un déficit surrénalien favorise la survenue d'un rebond.

2. Le syndrome dit "de retrait des corticoïdes" :

Il a été décrit peu après l'introduction de cette thérapeutique par ses initiateurs mêmes (SLOCUMA, 1953 -284-). Ses manifestations sont multiples et aucune n'est constante : anorexie avec nausées et vomissements, asthénie, somnolence, céphalée, myalgies, arthralgies, fièvre, perte de poids, hypotension orthostatique, parfois desquamation cutanée. Ce tableau se rencontre également après surrénalectomie unilatérale pour adénome cortico-surrénalien. L'ensemble survient presque toujours sur un fond dépressif avec sensation subjective de "manque".

L'interprétation de ces faits n'est pas toujours aisée. Certaines manifestations peuvent faire croire, à tort, à une rechute de polyarthrite rhumatoïde ou de collagénose si l'on ne prend garde à l'absence de tout signe objectif. Surtout d'autres sont très évocatrices d'hypocorticisme, d'autant plus que la reprise de la corticothérapie les fait disparaître. Mais la plupart sont purement subjectives et ont été rencontrées chez des malades sans altération décelée de la fonction surrénalienne (cortisolémie, test de Thorn et hypoglycémie normaux, AMATRUDA 1966 -5- ; test à la métopirone normal, AMATRUDA 1965 -6-). La pathogénie de ce syndrome reste imprécise. La part de ce qui revient à une "privation" psychologiquement ressentie par le malade (PATTERSON-KIMBALL 1971 -233-) et à un éventuel hypocorticisme absolu, ou relatif chez une personne auparavant surimprégnée de glucocorticoïdes, est difficile à faire. Cliniquement, seules la fièvre et l'hypotension sont des arguments de poids en faveur de l'hypocorticisme. Il est de toute façon nécessaire de s'entourer d'arguments biologiques avant d'admettre la rechute et de renoncer ou de ralentir le sevrage. Le syndrome de "retrait" et la sensation de "manque" peuvent être à l'origine de l'échec du sevrage (Mme Be..). La démonstration récente, sur le muscle de rat, d'une diminution du nombre des récepteurs aux glucocorticoïdes, lors des hypercorticismes, endogènes ou exogénés (MAYER 1978 -201-) pourrait expliquer, si elle est confirmée chez l'homme, la survenue, lors du sevrage, de signes d'hypocorticisme sans déficit cortisolique démontrable par les tests habituels.

3. Les manifestations majeures d'insuffisance surrénalienne :

Elles constituent l'éventualité la plus redoutable. Elles réalisent au maximum une insuffisance surrénale aiguë, spontanée ou déclenchée par un stress. La fréquence de ces accidents semble rare dans la littérature par rapport au nombre de corticothérapies et de sevrages qui sont faits : BACON (1966 -11-) 1 cas sur 35 tentatives ; DAVID-CHAUSSE (1968 -75-) 5 sur 58 tentatives. Cependant nous avons observé 4 hypocorticismes sévères sur 15 tentatives de sevrage de corticothérapie (VOU..., DAG..., AL..., BON...) et BATZENSCHLAGER (1965 -13-) rapporte que sur 30 cas anatomiques d'atrophies surrénaliennes par corticothérapie, le décès était dû à une insuffisance surrénale aiguë dans 7 cas.

La survenue de ces accidents est favorisée par l'arrêt rapide du traitement. La relance préalable de la surrénale par l'A.C.T.H. exogène n'écarte absolument pas ce risque (VAU..., DUG...). Nous avons vu que l'insuffisance surrénale aiguë peut être déclenchée par la rechute de la maladie sous-jacente et que, de ce point de vue, l'asthme paraît redoutable.

3. *LES DONNEES DE L'EXPLORATION BIOLOGIQUE :*

* *Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien*

A. EXPLORATIONS AU COURS DE LA CORTICOTHERAPIE :

1. Tests statiques :

a. Test à l'eau :

Effectué 17 fois, il est normal 16 fois, qu'il soit fait en poursuivant le traitement habituel ou en l'interrompant le jour du test (8 fois). Ces résultats normaux contrastent avec des taux contemporains de cortisol plasmatique et de 17-hydroxystéroïdes urinaires abaissés et traduisent donc le pouvoir gluco-corticoïde du corticoïde

exogène imprégnant l'organisme. Le seul test pathologique a été effectué après un sevrage de plus de 48 heures. Il faut donc respecter ce délai si l'on veut apprécier par ce test l'état surrénalien d'un malade sous corticothérapie.

b. 17-hydroxystéroïdes et 17-cétostéroïdes urinaires :

Ils sont abaissés. La baisse des 17-hydroxystéroïdes est nette, surtout si l'on tient compte du fait que, pour les malades sous prednisone ou prednisolone, une partie des métabolites du corticoïde est dosée avec les 17-hydroxystéroïdes. La moyenne est de 2,30 mg/24 h. Il n'existe de corrélation significative ni avec la dose de corticoïde journalière ($p > 0,10$) ni avec la dose totale reçue ($p > 0,10$), ni avec la durée de la corticothérapie ($p > 0,10$).

c. Le cycle du cortisol plasmatique :

Le cortisol plasmatique est abaissé chez les malades sous corticothérapie par rapport aux témoins. Le cycle nycthéméral habituel est conservé avec maximum le matin et minimum le soir, mais l'amplitude des oscillations est très amortie. Cette persistance du cycle a déjà été notée sur le cortisol plasmatique par WESTERHOF (1972, -312) et sur des dosages fractionnés dans la journée des 17-hydroxystéroïdes urinaires par FERRARI (1971 -100-).

La différence avec les témoins est significative sauf à 20 h, heure qui correspond aux taux les plus bas ($0,05 < p < 0,10$). A 8 h. du matin, la différence est très significative ($p < 0,001$). Dans l'ensemble la cortisolémie à 08 h. est d'autant plus basse que la corticothérapie est importante. La presque totalité des valeurs basses (< 7 µg/100ml) s'observe à partir de 7,5 mg de prednisone par jour. Mais la dispersion des résultats est importante et la corrélation avec la dose de prednisone quotidienne n'est pas significative ($r = 0,36$ - $p > 0,10$). Celle avec la dose journalière moyenne est peu significative ($R = -0,41$ - $0,05 < p < 0,010$). Il existe une meilleure corrélation avec la dose totale de corticoïde reçue ($r = 0,52$ - $0,02 < p < 0,05$).

Une relation cortisolémie-dose journalière de corticoïde est trouvée par WESTERHOF (1972 -317-) et MORRIS (1971 -208-). Pour WESTERHOF, comme nous nous, l'abaissement n'est net qu'à partir de 7,5 mg de prednisone par jour. Pour MORRIS, le seuil est de 5 mg/j, mais, d'une part, son étude est faite chez des enfants et correspond donc à des doses proportionnellement plus élevées que chez l'adulte, d'autre part, elle est faite en baissant progressivement les doses et en étudiant la remontée à chaque palier.

On pourrait penser que cette baisse du cortisol est due en partie à une accélération de son catabolisme, mais la 1/2 vie du cortisol plasmatique, chez les malades sous corticothérapie, est identique à celle des témoins pour SANDBERG (1957 -267-) et COLLINS (1975 -62-). Elle doit donc être due à une diminution de sa production, ce qui est confirmé par WESTERHOF (1972 -312-) : étudiant le taux de sécrétion du cortisol, il montre que celui-ci s'abaisse proportionnellement à la dose journalière d'équivalent prednisone reçue et que le freinage n'est net qu'à partir de 7,5 mg/j d'équivalent prednisone. Cette dose limite de 7,5 mg/j est à rapprocher du fait que, en théorie, 7,5 mg de prednisone équivalent à 37,5 mg de cortisol , extrême limite supérieure de son taux de sécrétion chez l'homme normal.

d. Le cycle d'A.C.T.H. plasmatique :

Les taux d'A.C.T.H. plasmatique mesurés au cours de la journée sont dans l'ensemble diminués chez les sujets sous corticothérapie par rapport aux témoins mais cette différence n'est pas significative.

GRABER (1965 -121-) utilisant un dosage biologique trouve également des taux sub-normaux sous corticothérapie, mais là également la différence avec les témoins est faible.

2. Tests dynamiques :

a. Stimulation de la surrénale par l'A.C.T.H. :

Jugée sur l'élévation des 17-hydroxystéroïdes urinaires, la réponse est normale 5 fois sur 21 tests, diminuée 10 fois et nulle ou presque (moins de 1,5 mg d'élévation) 6 fois. Dans 3 de ces 6 derniers cas, il y a eu très probablement une erreur de recueil d'urine car la créatininurie est basse et la mauvaise réponse des 17-hydroxystéroïdes contraste avec une franche élévation du cortisol plasmatique.

Jugée sur l'élévation du cortisol plasmatique, la réponse est normale 8 fois sur 19, diminuée 10 fois, nulle une fois seulement chez un sujet n'ayant également aucune élévation des 17-OH urinaires.

Il n'existe pas de corrélation significative entre :
. 17-OH à l'état basal et Δ des 17-OH : $p >> 0,10$
. cortisol à 8 h et Δ du cortisol : $p >> 0,10$
. Δ cortisol et dose totale de corticoïde reçue en équivalent prednisone : $>> 0,10$
. Δ cortisol et dose journalière en équivalent prednisone : $p >> 0,10$
. 17-OH et dose journalière en équivalent-prédnisone : $p >> 0,10$.

La moins mauvaise corrélation est trouvée entre Δ des 17-OH et la dose totale de corticoïde reçue en équivalent prednisone : $0,05 < p < 0,10$.

Les résultats de la littérature :

- PIAGER et CUSHMAN (1962 -238) : réponse diminuée chez tous leurs sujets après trois jours seulement de cortisone à la dose de 100 mg/j.
- MIROUZE (1963 -204-) : utilisant une stimulation prolongée par l'A.C.T.H. chez 11 sujets présentant un hypocorticisme post-corticothérapie prouvé avec mauvaise réponse à la première stimulation, il obtient le réveil de la surrénale dans 9 cas.
- LOUYOT (1964 -187-) fait un test de Thorn après trois jours d'A.C.T.H. intramusculaire : 23 réponses sont normales, 6 diminuées, et 2 seulement presque nulles.
- VIGNON (1960 -309-) : réponse surrénalienne diminuée chez tous les malades et normalisation si les stimulations sont répétées.
- HAZARD (1970 -129-), jugeant de la réactivité de la surrénale sur le cortisol plasmatique avant et trente minutes après l'injection IV. d'un Synacthène 0,25, obtient une réponse faible dans 13 cas et nulle dans 2 sur 15 malades.
- KEHLET (1973 -156-) et WESTERHOF (1972 -312-) utilisant la même technique trouvent respectivement 17 réponses normales et 31 diminuées sur 48 malades et 16 réponses normales et 2 diminuées sur 18 malades.
- FERRARI (1971 -100-) : réponse au test de Thorn diminuée chez tous ses malades.

- BLOCH-MICHEL (1969 -30-) : 18 réponses diminuées sur 18 malades.
- TREADWELL (1963 -299-), utilisant une stimulation prolongée par quatre jours d'A.C.T.H. I.M., obtient une réponse normale chez ses 48 malades.
- JAKOBSON (1968 -147-) : 30 réponses normales et 10 diminuées au test de Thorn.
- LANDON (1965 -174-) : 50 réponses diminuées.

Du fait de la diversité des techniques de stimulation utilisées, et des critères de normalité choisis par les différents auteurs, on ne peut dégager de cette littérature que des lignes générales : la réponse de la surrénale à l'A.C.T.H. exogène, au cours des corticothérapies, est le plus souvent diminuée, parfois normale, rarement nulle, et les stimulations prolongées ramènent à la normale des réponses affaiblies et réveillent les surrénales inertes. Il est exceptionnel que la surrénale reste insensible à des sollicitations répétées : deux cas de MIROUZE (1963 -204-) et de LOUYOT (1964 -187-), soit moins de 2 % des cas. De nos deux malades avec réponse pratiquement nulle à un premier test de Thorn, l'un (Vau...) a vu sa surrénale se réveiller faiblement après stimulation répétée, l'autre (Al...) a été mise d'emblée sous cortisone.

Des corrélations ont également été cherchées par plusieurs auteurs :

- JACOBSON (1968 -147-) trouve une corrélation significative entre la réponse à l'A.C.T.H. et la dose totale de corticoïde reçue en équivalent-prednisone ($p < 0,01$).
- LANDON (1965 -174-) retient une relation entre la réponse à l'A.C.T.H. et la dose journalière de prednisone : la réponse des sujets recevant 5 à 7,5 mg/j. est significativement plus basse que celle des témoins et significativement plus élevée que celle de ceux recevant 10 mg/j. Cette dernière est elle même significativement plus élevée que celle de ceux qui reçoivent 15 mg/j. Il n'y a plus de différence au-delà de 15 mg/j. Il retient également une certaine relation avec la durée du traitement : la réponse des malades ayant eu une corticothérapie de moins de 36 mois est meilleure que celle de ceux qui ont eu un traitement de plus de 36 mois. Il montre enfin que l'apparition de la baisse de la sensibilité de la surrénale à l'A.C.T.H. est précoce puis que, après cinq jours seulement de corticothérapie, la réponse est diminuée par rapport aux témoins.
- SCHUSTER et WILLIAMS (1961 -278-) étudient l'influence de doses journalières croissantes de prednisone sur la réponse à l'A.C.T.H. : identique à celle des témoins sous 5 mg/j., elle est légèrement diminuée sous 7,5 mg/j., très diminuée sous 10 mg/j. et presque nulle sous 15-20 mg/j. Ils ne précisent pas la durée préalable du traitement.

b. Test à la métopirone :

1) Sans interruption du traitement :

A première vue, il paraît surprenant et inutile de faire un tel test sous un traitement corticoïde. Une telle technique a cependant été utilisée en particulier chez des sujets recevant de petites doses de 5 mg d'équivalent prednisone par jour et chez lesquels on peut penser que la sécrétion de cortisol par la surrénale n'est pas entièrement tarie et que, par conséquent, la métopirone entraînera une réponse hypophysaire.

DE ANDRADE (1965 -82-) réalise le test chez dix personnes prenant 5 mg de prednisolone depuis plus de cent semaines et obtient une réponse satisfaisante chez six et seulement diminuée chez quatre. MORRIS (1971 -208-) obtient sur sept enfants prenant 2,5 mg de prednisone par jour deux réponses normales et sept diminuées. BLOCH-MICHEL (1966 -29-) obtient trois réponses faiblement positives chez trois malades prenant 5 mg de prednisone par jour et quatorze réponses nulles chez quatorze malades prenant plus de 5 mg/j. alors que la réponse de la surrénale à l'A.C.T.H. est présente quoique faible.

Il semble donc, là aussi, que la sécrétion d'A.C.T.H. ne soit complètement inhibée qu'à partir de 7,5 mg d'équivalent prednisone par 24 h.

2) Immédiatement après arrêt du traitement :

Sur 11 tests, 9 sont très nettement pathologiques, un normal (effectué après deux mois de traitement substitutif par 15 mg de cortisone) et un presque normal (correspond à la dose journalière la plus faible). Dans tous les cas, sauf un, la durée du traitement était supérieure à un an. La dose totale reçue était supérieure à 5 g. sauf dans un cas (3,5 g) et la dose quotidienne supérieure à 7,5 mg sauf dans deux cas dont le test presque physiologique.

Les résultats de la littérature :
- FERRARI : toutes les réponses sont nulles (1971 -100-),
- LOUYOT : 2 réponses nulles, 3 faibles et 8 normales (1964 -187-),
- MIROUZE : 1 réponse nulle et 3 faibles (1963 -204-),
- PIAGER : toutes les réponses sont faibles (1962 -238-),
- JAKOBSON : 5 réponses nulles, 12 faibles et 20 normales (1968 -147-),
- TREADWELL : 27 réponses nulles ou faibles et 14 Normales (1963 -299-),
- HOLUB : 1 réponse faible et 3 normales (1959 -138-),
- DANOWSKI : 7 réponses faibles (1964 -74-),
- LIDDLE : 1 réponse nulle, 3 faibles et 6 normales (1959 -182-).

N'ont été retenues que les publications dans lesquelles la réponse positive de la surrénale à l'A.C.T.H. a été vérifiée systmétiquement.

Des corrélations avec les doses et durée du traitement ont été cherchées par TREADWELL (1963 -299-) et JAKOBSON (1968 -147-). Ils ne notent que peu de réponses négatives avant un an de traitement (1/78 tests), 5 g. de dose totale en équivalent-prednisone (5 cas) et une dose journalière égale ou supérieure à 7,5 mg (5 cas). TREADWELL ne trouve pas de réponse positive au-delà de trois ans de traitement, 15 g. de dose totale et 15 mg de dose quotidienne. JAKOBSON ne note qu'une réponse positive au-delà de 15 g. de dose totale, aucune au-delà de 10 mg/j. et il trouve une excellente corrélation statistique entre la réponse à la métopirone et la dose totale reçue.

c. Test à la lysine vaso-pressine :

Selon les critères précédemment définis, il est indiscutablement positif trois fois et négatif deux fois. La réponse de BAN... est à la limite inférieure de la normale alors que la réponse au test de Thorn est excellente. Le test de GUIL... n'est pas interprétable du fait de la mauvaise réponse de la surrénale à l'A.C.T.H. Les trois réponses positives correspondent à des tests à la métopirone normaux deux fois et altéré une fois. Il n'y a pas de test négatif avec une réponse normale à la métopirone.

Dans la littérature, il est prouvé que l'administration préalable de dexaméthasone inhibe chez l'homme la réponse à la L.V.P. Les Cushing par adénome surrénalien ont une réponse nulle ou diminuée (RAUX 1975 -249- ; CLAYTON 1965 -60-). Les sujets soumis à une corticothérapie

au long cours ont une réponse négative (LANDON 1965 -176-), ou modérément altérée (BLOCH-MICHEL 1969 -30-). Ces données sont à rapprocher de la fixation préférentielle de la dexaméthasone sur l'anté-hypophyse et en faveur d'une action des corticoïdes à ce niveau.

d. Réponse à l'hypoglycémie :

Elle est normale une fois, alors que la réponse à la métopirone est nulle et nulle trois fois avec une réponse nulle à la métopirone et une fois seulement un test de Thorn très altéré. Cette réponse à un stress sera discutée lors du chapitre corticoïde et chirurgie.

	THORN	*L.V.P.*	*METOPIRONE*	*HYPOGLYCEMIE*
Banc...	Normal	Négative	Négative	Positive
No.....	Normal	Négative	Négative	-
Bomb...	Normal	Positive	Négative	Négative
Del....	Normal	Positive	Positive	-
Dav....	Normal	Positive	Positive	-
Ber....	Normal	-	Négative	Négative
Buj....	Faible	-	Négative	Négative
Gui....	Négatif	Négative	Négative	-

B. EXPLORATIONS APRES ARRET DE LA CORTICOTHERAPIE :

Nous n'avons pas eu l'occasion d'étudier l'évolution spontanée de la fonction corticotrope et surrénalienne après arrêt d'une corticothérapie. Les malades ayant eu une exploration répétée ont tous eu soit une relance par l'A.C.T.H., soit une corticothérapie substitutive à dose dégressive. Les données de la littérature à ce sujet sont peu nombreuses.

CHEVALLIER (1964 -55-), étudiant les 17-hydroxystéroïdes et 17-cétostéroïdes urinaires après arrêt de corticothérapies assez brèves (deux à six mois) constate qu'il faut de sept jours à deux mois pour que les taux remontent à la normale, sans pouvoir dégager de relation avec la durée du traitement ni avec la dose de corticoïde absorbée.

ROBINSON (1962 -256) étudie le cortisol plasmatique pendant seulement 48 h après l'arrêt du traitement chez treize malades : onze corticothérapies de durée inférieure à un an, un de 18 mois et un de 44 mois. Toutes les cortisolémies sont abaissées à l'arrêt du traitement. 48 h après une seule reste abaissée correspondant à la corticothérapie de 44 mois, alors que la surrénale est réactive à l'A.C.T.H. exogène, ce qui prouve le caractère central de l'inertie.

FERRARI (1971 -100-) fait un test de Thorn et un test à la métopirone à l'arrêt du traitement puis sept jours et quinze jours après : la réponse aux deux tests est insuffisante au moment de l'arrêt, le Thorn est

presque normal sept jours après alors que la réponse à la métopirone est encore altérée, les deux tests sont normaux au bout de quinze jours.

MORRIS (1971 -208-) étudie cortisol plasmatique à 06 h, réponse à la métopirone et à l'hypoglycémie insulinique chez des enfants soumis à une corticothérapie prolongée (deux ans en moyenne) de 10 mg quotidiens de prednisone. L'étude est faite sous cette dose, puis quinze jours après réduction successive de la dose à 7,5 mg, 5 mg et 2,5 mg/j. et enfin après arrêt du traitement :

- Le cortisol plasmatique indosable sous 10 mg de prednisone s'élève progressivement à chaque réduction de dose et est remonté à la normale dans tous les cas une semaine après l'arrêt.
- La réponse à l'hypoglycémie nulle sous 10 mg de prednisone s'améliore à chaque palier et redevient normale quinze jours après l'arrêt. Il y a une excellente corrélation entre la remontée du cortisol à 06 h et l'amélioration de la réponse à l'hypoglycémie.
- La réponse à la métopirone, nulle sous 2,5 mg de prednisone, s'améliore progressivement après arrêt du traitement mais de façon beuacoup plus lente. Il n'y a pas eu d'étude de la sensibilité de la surrénale à l'ACTH.

LIVANOU (1967 -186-) étudie cortisolémie à 08 h et hypoglycémie insulinique sous corticothérapie et à différents délais après son arrêt :

. Il faut plus d'un mois pour que le cortisol plasmatique remonte à la normale chez tous les malades. Il faut un an pour que toutes les hypoglycémies soient normales.

. Quand la dose journalière est inférieure ou égale à 7,5 mg, la remontée du cortisol est rapide (48 heures), quand elle est supérieure ou égale à 10 mg le délai est supérieur au mois. La même différence est retrouvée pour la réponse à l'hypoglycémie : un mois après l'arrêt toutes sont normales si la dose était inférieure ou égale à 7,5 mg de prednisone, aucune ne l'est si la dose était supérieure ou égale à 10 mg.

. Le retour à la normale est plus long si la durée du traitement est supérieure à 18 mois mais la relation est beaucoup moins nette.

COMBOURIEUX (1968 -63-) montre, après arrêt d'une corticothérapie assez brève (deux à quatre mois) chez des enfants :

- un cortisol plasmatique abaissé se normalisant en quatre semaines,
- une réponse de la surrénale à l'A.C.T.H. diminuée se normalisant également en quatre semaines,
- un taux d'A.C.T.H. (dosage biologique) abaissé et remontant progressivement en cinq à six semaines ; une réponse de l'A.C.T.H. à la métopirone a baissé se normalisant en un mois.

DANOWSKI (1964 -74-) constate un délai identique de cinq semaines pour obtenir la normalisation spontanée du test à la métopirone chez ses malades.

L'étude la plus démonstrative est celle de GRABER (1965 -121-) : étudiant les taux plasmatiques d'A.C.T.H. et de cortisol chez 14 sujets ayant soit suivi une corticothérapie à doses importantes pendant un à dix ans, soit subi une surrénalectomie unilatérale pour adénome surrénalien responsable d'un syndrome de Cushing, il montre que le retour à la normale se fait en quatre phases :

. Première phase : A.C.T.H. et cortisol plasmatique sont abaissés. La réponse de la surrénale à l'A.C.T.H. est faible. Il existe cliniquement un syndrome de sevrage.

. Deuxième phase : elle va du deuxième au cinquième mois : l'A.C.T.H. plasmatique est normal ou élevé mais le cortisol est toujours bas et la réponse surrénalienne à l'A.C.T.H. exogène toujours faible.

. Troisième phase : du sixième au neuvième mois, le cortisol remonte progressivement à la normale mais l'A.C.T.H. reste élevé.

. Quatrième phase : à partir du neuvième mois : les taux d'A.C.T.H. et de cortisol sont normaux, les réponses au test de Thorn et à la métopirone sont normales.

CRABBE et MEAKIN (1961 -68-) dosent l'A.C.T.H. plasmatique au cours de tests à la métopirone pratiqués à distance de l'arrêt de la corticothérapie. Alors que le test est pathologique, les taux d'A.C.T.H. s'élèvent plus que chez les témoins. Le test de Thorn pratiqué chez les mêmes malades montre une réponse surrénalienne diminuée.

On peut conclure de ces études :

- qu'il existe, après arrêt d'une corticothérapie, un hypofonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ;

- que cette anomalie est réversible après un délai variable ;

- que le retour d'une fonction corticotrope normale précède et conditionne le retour de la fonction surrénalienne à la normale.

* *A.C.T.H. corticoïdes et aldostérone*

Nous avons vu que l'A.C.T.H. a probablement un rôle physiologique dans la régulation de la sécrétion d'aldostérone, même si ce rôle est en retrait par rapport à ceux de la kaliémie et du système rénine angiotensine. Il importe donc de considérer les effets sur la sécrétion d'aldostérone :

. de la stimulation de la surrénale par l'A.C.T.H.
  - brève et unique telle que la réalise un test de Thorn,
  - prolongée telle que le réalise un traitement anti-inflammatoire par l'A.C.T.H.

. d'un traitement corticoïde prolongé.

1. EFFET DE L'A.C.T.H. SUR L'ALDOSTERONE :

A. Stimulation unique et brève :

Chez trois témoins, la stimulation de la surrénale, lors du test de Thorn, entraîne une élévation nette de l'aldostérone plasmatique, élévation encore plus franche que celle du cortisol. Ces résultats sont en accord avec ceux de ROGER (1976 -257-), CENAC (1975 -50-) et DLUHY (1974 -87-) qui précisent que cette hausse de l'aldostérone est rapide (une 1/2 h après l'injection I.V. rapide de A.C.T.H. pour ROGER) et indépendante de toute variation de l'A.R.P. et de la kaliémie (CENAC, 1975 -50-).

De tels résultats ont également été observés en prenant comme témoin de l'activité de la glomérulée l'excrétion urinaire (BIGLIERI 1969 -24- ; PRATT 1976 -246- ; NEWTON et LARAGH 1968 -220-) ou le taux de sécrétion de l'aldostérone (RAYFIELD 1973 -250- ; PRATT 1976 -246- ; BENRAAD 1970 -17- ; TUCCI 1967 -301-).

L'A.C.T.H. stimule donc dans ces conditions la production d'aldostérone du sujet normal, très probablement en stimulant l'étape initiale commune à toutes les biosynthèses.

B. Stimulation prolongée :

Lorsqu'on répète la stimulation par l'A.C.T.H., la hausse initiale de la production d'aldostérone est suivie dès le troisième jour d'une chute secondaire au niveau, voire même très en dessous des valeurs initiales. Cette action biphasique s'observe aussi bien chez les sujets normaux en régime normosodé (NEWTON et LARAGH 1968 -220- ; BIGLIERI 1969 -24-) et hyposodé (NEWTON et LARAGH 1968 -220- ; BIGLIERI 1969 -24- ; BENRAAD 1970 -17-) que chez les hypertendus ou des sujets présentant un adénome de Conn (NEWTON et LARAGH 1968 -220- ; BIGLIERI 1969 -24-).

Le mécanisme de cette chute secondaire reste discuté. BIGLIERI (-24-) a suggeré que cette chute était due à la mise au repos du système rénine angiotensine par l'hypersécrétion de corticostérone et de D.O.C. entraînée par l'A.C.T.H. En effet, on sait que la D.O.C. est produite principalement par la zone réticulée-fasciculée (TAN et MULROW 1975 -295-) et que sa sécrétion dépend peu du système rénine-angiotensine et avant tout de l'A.C.T.H. (BROWN et STROTT 1971 - 36- ; TAN et MULROW 1975 -295- ; SCHAMBELAN 1972 -275- ; PETERSON 1960 -235- ; BLEDSOE 1966 -28-). La production de la corticostérone est aussi assurée par la réticulo-fasciculée

et dépend de l'A.C.T.H. (BLEDSOE 1966 -28- ; PETERSON 1960 -235- ; BIGLIERI 1966 -22-). La stimulation prolongée de la surrénale par l'A.C.T.H. entraîne une élévation importante et soutenue de l'élimination urinaire de T.H. D.O.C. et T.H.B. (BIGLIERI 1969 -24-) contrastant avec la chute secondaire de l'aldostérone et réalisant ainsi un tableau identique à celui observé lors des déficits en 17-hydroxylase (BIGLIERI et HERRON 1966 -22-) et des syndromes de sécrétion ectopique d'A.C.T.H. à un degré moindre (BIGLIERI 1968 -23- ; SCHAMBELAN 1971 -274-). Or l'A.R.P. est diminuée dans le déficit en 17-hydroxylase et le traitement par la dexaméthasone ramène à la normale A.C.T.H., A.R.P. sécrétion de D.O.C. de corticostérone et d'aldostérone. (GOLDSMITH 1967 -117- ; BIGLIERI 1969 -25-). Selon cette hypothèse, donc l'A.C.T.H. stimulerait d'abord l'ensemble des sécrétions surrénaliennes en agissant sur l'étape initiale commune, puis l'hypersécrétion de B et de D.O.C. mettrait au repos le système R.A. abaissant ainsi la sécrétion d'aldostérone.

Mais NEWTON et LARAGH (1968 -220-) ne trouvent pas de baisse significative de l'A.R.P. après plusieurs jours d'A.C.T.H. et celle notée par BENRAAD (1970 -17-) n'est pas corrélée significativement avec celle de l'aldostérone. De plus, le régime désodé ne prévient pas la baisse de l'aldostérone (BIGLIERI 1969 -24-) et enfin, on observe celle-ci dans les adénomes de Conn alors que l'A.R.P. est déjà effondrée (NEWTON et LARGAH 1968 -220- ; BIGLIERI 1969 -24-). Ce mécanisme n'est donc pas satisfaisant.

Ni NEWTON, ni BIGLIERI ne trouvent de changements de la balance sodée ou potassique pouvant expliquer ce phénomène et NEWTON postule une action directe d'inhibition de la synthèse d'aldostérone, soit de l'A.C.T.H., soit des gluco-corticoïdes produits in situ en grande quantité. Ce rôle éventuel des gluco-corticoïdes sera discuté plus loin ; il faut cependant noter que cette hypothèse n'explique pas le tableau du déficit en 17-hydroxylase puisque la production de cortisol est faible dans ce cas. En faveur de l'A.C.T.H. existent les expériences de BAUMANN et MULLER (1974 -14-) : chez le rat normal ou hypophysectomisé en régime désodé, l'A.C.T.H., à des doses insuffisantes pour entraîner une hypersécrétion de corticostérone, diminue la conversion de corticostérone en 18-O.H.corticostérone et aldostérone, et chez le rat en carence potassique l'hypophysectomie accroît considérablement cette conversion.

2. EFFETS DES GLUCO-CORTICOIDES :

Les sujets que nous avons explorés au cours d'une corticothérapie prolongée ont une réponse de l'aldostérone satisfaisante à la stimulation par l'A.C.T.H. ou le système rénine-angiotensine, même quand la mauvaise réponse du cortisol et des 17-hydroxystéroïdes montre l'existence d'une inertie surrénalienne. Ces résultats contrastent avec le défaut de réponse totale des Addisoniens à toutes les stimulations. Ils se rapprochent de ceux obtenus chez deux insuffisants anté-hypophysaires où la réponse à l'A.C.T.H. est satisfaisante. Le taux d'aldostérone a été trouvé normal dans tous les cas de déficit corticotrope isolé où son dosage est mentionné (AUBERT 1976 -10-) et est réactif à l'A.C.T.H. dans le cas testé par AUBERT. DLUHY obtient les mêmes résultats chez ses malades (1974 -87-).

Il semble donc, d'après ces résultats, que la corticothérapie prolongée et l'insuffisance corticotrope n'aient pas de retentissement notable sur la production d'aldostérone. Cependant, SPARK (1968 -290-), THOMAS (1971 -297-), NEWTON et LARAGH (1968 -221-) observent une diminution de sécrétion de l'aldostérone sous dexaméthasone ou hydrocortisone (NEWTON)

en régime normosodé et une diminution de la réponse au régime désodé, à la perfusion d'angiotensine (SPARK) chez des sujets normaux. SPARK observe les mêmes effets en cas d'hyperaldostéronisme secondaire et NEWTON et LARAGH, KEM (1973 -157-), GANGULY (1977 -109-), SCHAMBELAN (1976 -276-) dans les adénomes de Conn. En fait, cette action est inconstante chez les sujets normaux (KATZ 1975 -155- ; HORTON 1969 -141-) et n'est que transitoire, suivie d'une remontée secondaire dans les adénomes de Conn (NEWTON et LARAGH 1968 -221- ; SLATON 1969 -283- ; SCHAMBELAN 1976 -276- ; GANGULY 1977 -109-).

Expérimentalement, il existe des arguments en faveur d'une action directe des gluco-corticoïdes sur la production d'aldostérone puisque MULLER (1970 -215-), FEKETE et SZEGERENYI (1968 -98-) notent une diminution du pasage corticostérone aldostérone chez le rat traité par les gluco-corticoïdes. Mais WILLIAMS (1972 -316-) ne trouve pas d'action de la dexamétharone sur les cellules surrénaliennes isolées de rat.

De plus, cette éventuelle action n'explique pas la remontée secondaire. La sécrétion de cortisol restant basse, il est probable qu'il n'y a pas de remontée de la sécrétion d'A.C.T.H. GANGULY (1977 -109-) ne note pas de variation de la kaliémie ni de l'A.R.P. ou de la clearance métabolique de l'aldostérone, et suppose que cette remontée est due à une conversion accrue de corticostérone en aldostérone en l'absence d'A.C.T.H., ce qui a été décrit sur la surrénale de rat carencé en potassium après hypophysectomie par BAUMANN et MULLER (1974 -14-). Ce mécanisme de régulation intra-surrénalien restaurerait la sécrétion d'aldostérone malgré un apport de précurseur réduit en l'absence d'A.C.T.H. Ce mécanisme reste encore hypothétique et HANING (1970 -116-) n'a pas trouvé de baisse de la conversion corticostérone-aldostérone par des cellules surrénaliennes isolées en présence d'A.C.T.H.

Au total, les traitements prolongés, ni par l'A.C.T.H. ni par les gluco corticoïdes, ne modifient nettement la sécrétion d'aldostérone. Dans les deux cas, on observe une évolution biphasique. Lors de l'emploi d'A.C.T.H. il existe une élévation initiale due à une production accrue de précurseurs suivie d'une chute secondaire due peut être à une baisse du passage corticostérone-aldostérone en présence d'A.C.T.H. Sous gluco-corticoïdes, on observe une baisse initiale due à une production de précurseurs réduite suivie d'une remontée secondaire due peut être à un passage corticostérone aldostérone accru en l'absence d'A.C.T.H.

Si cette hypothèse est exacte, l'A.C.T.H. aurait donc une double action sur l'aldostérone :

. stimulation au niveau de la cholestérol-estérase,

. inhibitrice sur l'étape terminale.

Sur un plan pratique, la conservation de la réponse de l'aldostérone à la stimulation par l'A.C.T.H. et l'orthostatisme au cours des corticothérapies peut être utile pour confirmer ou infirmer le diagnostic d'Addison lorsque ce diagnostic est remis en cause chez un sujet traité comme tel depuis plusieurs années.

3. GLUCO-CORTICOIDES ET A.R.P. :

Le système rénine-angiotensine a été incriminé dans la physiopathologie de l'hypertension du syndrome de Cushing (DALAKUS 1978 -70- ; KRAKOFF 1973 -166-) et des corticothérapies (KRAKOFF). Plusieurs mécanismes ont été avancés :

- augmentation de l'A.R.P. (DALAKUS 1978 -70-),
- augmentation de la concentration d'angiotensinogène (KRAKOFF 1972 -166-),
- sensibilité accrue à tous les vaso-constricteurs (KALSNER 1969 -153-),

et il a été montré que gluco-corticoïdes et A.C.T.H. pouvaient augmenter chez l'animal l'angioténsinogéné (LAZAR J. 1971 -179-). Une action des gluco-corticoïdes sur la production de rénine est également possible (HELMEM 1951 -131-) d'autant que les insuffisances corticotropes peuvent s'accompagner d'une A.R.P. indétectable se normalisant sous cortisone (MAJOR 1978 -192-).

Sans entrer dans le détail de cette discussion, il nous faut remarquer que trois de nos malades (Pol..., Buj..., No...) ont une A.R.P. élevée en orthostatisme et que leur T.A. est supérieure ou égale à 14/9. L'observation de Buj... est particulièrement en faveur de ce rôle du système rénine-angiotensine puisque le sevrage entraîne la normalisation de la T.A. et de l'A.R.P.

4. CORTICOIDES ET CHIRURGIE :

C'est la survenue de collapsus mortel en per ou en post-opératoire qui a initialement attiré l'attention sur la gravité du déficit surrénalien entraîné par la corticothérapie. La fréquence de ces collapsus et leur relation avec une insuffisance surrénalienne ont été discutées. Deux statistiques permettent de situer le problème : HAYES (1956 -128-) 15 collapsus chez 28 malades opérés sous corticothérapie prolongée contre aucun chez 25 témoins pendant la même période, POUSSET (1976 -245-) 19 collapsus sur 33 malades sous corticothérapie, aucun chez les autres opérés pendant la même période. Certes, il existe de nombreuses causes de collapsus per et post-opératoire et ceux-ci peuvent se développer malgré une cortisolémie élevée, et la preuve d'un cortisol effondré a été rarement apporté (SAMPSON 1962 -266-), mais la relation corticothérapie au long cours - choc opératoire paraît suffisamment nette pour qu'il soit important de préciser la réponse surrénalienne en l'absence et en présence de corticothérapie.

1. REPONSE DES TEMOINS A LA CHIRURGIE :

Elle a été étudiée au cours d'interventions importantes (colectomie, pneumectomie..) (SAMPSON 1962 -266- ; ESTEP 1963 -93- ; PLUMPTON 1969 -242- ; CARTER 1970 -48- ; KEHLET 1973 -156-). La cortisolémie s'élève dès l'incision cutanée, atteint son maximum en une à deux heures, redescend légèrement en fin d'intervention, remonte lors du réveil et revient progressivement au taux de base en 36 à 48 heures. Les taux maximum obtenus varient entre 30 et 80 µg/100 ml avec un delta de hausse moyen de 40.

PLUMPTON et CARTER ont étudié en plus la réponse à des gestes chirurgicaux mineurs (cure de hernie inguinale). L'élévation du cortisol est aussi précoce mais n'atteint que 20 à 40 µg/100 ml et redescend en 24 heures.

2. REPONSE DES SUJETS SOUS CORTICOTHERAPIE PROLONGEE :

A. Données de la littérature :

Elles sont pauvres, peu d'auteurs ayant pris le risque d'une chirurgie sans couverture cortisonique. MARKS et DONOVAN (1959 -194-) notent une réponse très diminuée sans choc chez leurs six patients, SAMPSON (1962 -266-) n'a que deux réponses nulles sur 17 malades, mais avec chez ces deux malades un choc. KEHLET (1973 -156-) rapporte 25 réponses nettement diminuées sur 48 malades et ELB (1966 -91-) 2 sur 16. PLUMPTON (1969 -242-) n'opère sans cortisone que les sujets qui répondent normalement à l'hypoglycémie insulinique, la réponse à la chirurgie dans ces conditions est normale, et admet que la couverture cortisonique faîte chez les autres malades ne modifie pas la réponse à la chirurgie puisque, chez un sujet normal, l'administration pré ou per-opératoire de dexaméthasone ou de cortisol ne modifie pas sa réponse (ESTEP, 1963 -93-). Dans ces conditions, la réponse est altérée 16 fois sur 20 malades (PLUMPTON 1969 -242-) et 7 fois sur 9 (PLUMPTON 1969 -243-).

B. Corrélations :

1. Avec les tests d'exploration hypothalamo-hypophyso-surrénalienne :

a. Hypoglycémie insulinique :

Pour PLUMPTON (1969), la réponse à la chirurgie est plus importante que celle à l'hypoglycémie. Ces malades, qui répondent mal à l'hypoglycémie, répondent mal à la chirurgie mais on peut lui opposer que ces malades ont été opérés sous cortisone et que rien ne prouve formellement que la réponse n'aurait pas été meilleure en l'absence de toute couverture cortisonique.

Plus démonstrative est l'étude de JASANI (1968 -150-) qui opère ses malades sans cortisone et retrouve le même parallèlisme entre réponse à l'hypoglycémie et à la chirurgie.

Pour JASANI et PLUMPTON, tous les malades répondant à l'hypoglycémie répondent à la chirurgie. Ce test a donc une valeur prédictive certaine mais a l'inconvénient d'être lourd et parfois impossible à réaliser.

b. Test à l'A.C.T.H. :

KEHLET (1973 -156-), MARK (1959 -194-) et SAMPSON (1962 -266-) s'accordent pour dire qu'une bonne réponse de la surrénale lors d'une stimulation unique par l'A.C.T.H. s'accompagne d'une bonne réponse à la chirurgie et une mauvaise réponse à l'A.C.T.H. d'une mauvaise réponse à la chirurgie.

L'étude la plus précise est celle de KEHLET (1973) qui trouve une corrélation extrêmement précise entre le taux maximum du cortisol sous chirurgie et la réponse à l'A.C.T.H. exprimée, soit en taux maximum, soit en delta d'augmentation ($p < 0,001$).

Cette corrélation est donc nette et constitue un argument en faveur de l'idée qu'une réponse normale à l'A.C.T.H. est le témoin d'une certaine conservation de l'activité corticotrope. Cependant, elle n'est pas absolue puisque JASANI (1968 -150-) note dans quelques cas une dissociation entre le test à l'A.C.T.H. normal et une réponse à l'hypoglycémie et à la chirurgie diminuée. Ce test à l'A.C.T.H. risque donc de pécher par excès d'optimisme : s'il est certain qu'en l'absence de réponse de la surrénale à l'A.C.T.H., il n'y aura pas de réponse du cortisol au stress, une réponse normale de la surrénale ne permet pas d'affirmer formellement que l'hypophyse peut secréter de l'A.C.T.H. lors d'un stress.

2. Corrélations avec les différents paramètres de la corticothérapie :

Il n'est pas possible de dégager des corrélations précises. Nous avons vu que la réponse à l'hypoglycémie est le moins altérée des tests centraux. Les réponses négatives à la chirurgie correspondent en général à des doses journalières supérieures à 7,5 mg de prednisone (PLUMPTON 1969 -241-) et le risque de choc paraît d'autant plus grand que le traitement a été plus long (POUSSET 1976 -245-).

3. REPONSE APRES L'ARRET DU TRAITEMENT :

Pour PLUMPTON (1969 -242-), la réponse est normale très rapidement puisque ses 20 malades ont tous répondus normalement et que le délai le

plus bref entre l'arrêt du traitement et l'intervention était de huit jours. Ces résultats contrastent avec ceux de LIVANOU (1966) sur l'hypoglycémie. Le fait que la chirurgie constitue un stress plus important et entraîne une réponse plus importante peut expliquer cette discordance.

4. REPONSE AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR L'A.C.T.H. :

L'association d'A.C.T.H. à la corticothérapie a permis à AMATRUDA (1960 -5-) d'obtenir une réponse normale à la chirurgie (pneumectomie) et à l'hypoglycémie.

Sous A.C.T.H. seul, la réponse à la chirurgie est identique aux témoins et superposable à celle à l'hypoglycémie (MARKS 1959 -194- ; CARTER et JAMES 1970 -48-). Ces faits confirment le meilleur respect de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien par le traitement par l'A.C.T.H.

CONCLUSIONS :

La réponse à la chirurgie est respectée lors de traitement par l'A.C.T.H. et inconstamment mais fréquemment altérée par la corticothérapie. L'élément essentiel est sans doute la capacité de la surrénale à répondre à l'A.C.T.H. et il est théoriquement possible de prévoir la réponse à la chirurgie par l'hypoglycémie insulinique ou plus simplement par un test à l'A.C.T.H. au cours d'une corticothérapie. Dans la pratique, il est plus simple et plus sûr de réaliser systématiquement une couverture cortisonique tant que le malade est sous traitement. Les tests dynamiques peuvent cependant être utiles après arrêt de la corticothérapie afin de préciser si l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien a retrouvé son intégrité.

5. DISCUSSION PATHOGENIQUE :

Il est certain que l'administration de corticoïdes, qu'ils soient naturels ou de synthèse, entraîne une mise au repos de la cortico-surrénale dont témoigne la baisse du cortisol plasmatique et des 17-hydroxystéroïdes urinaires, et que cette mise au repos est due à l'action freinatrice centrale des corticoïdes sur l'hypothalamus et sur l'hypophyse.

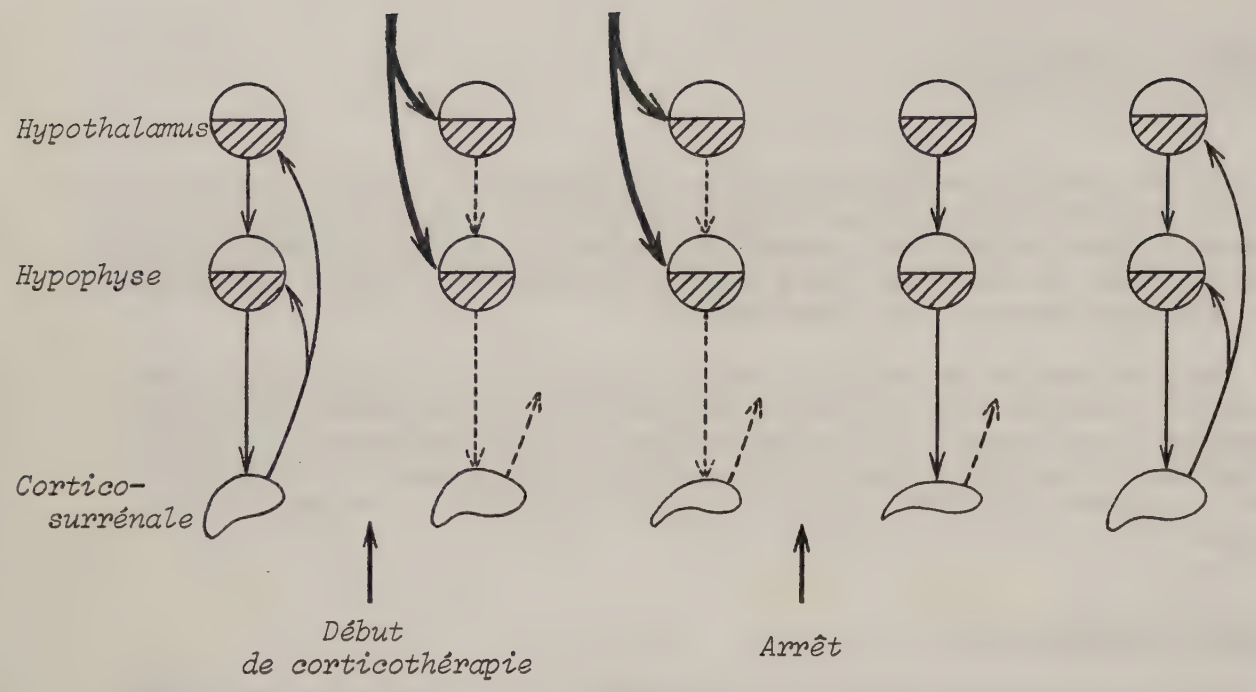
Mais cette mise au repos se double d'une inertie, c'est à dire d'une baisse de la sensibilité de la cortico-surrénale et de l'ensemble hypothalamo hypophysaire a leur stimuli physiologiques que sont respectivement l'A.C.T.H. et un taux bas de cortisol circulant, inertie dont témoignent la mauvaise réponse de la surrénale au test de Thorn et de l'hypophyse au sevrage et à la métopirone.

A. L'INERTIE SURRENALIENNE :

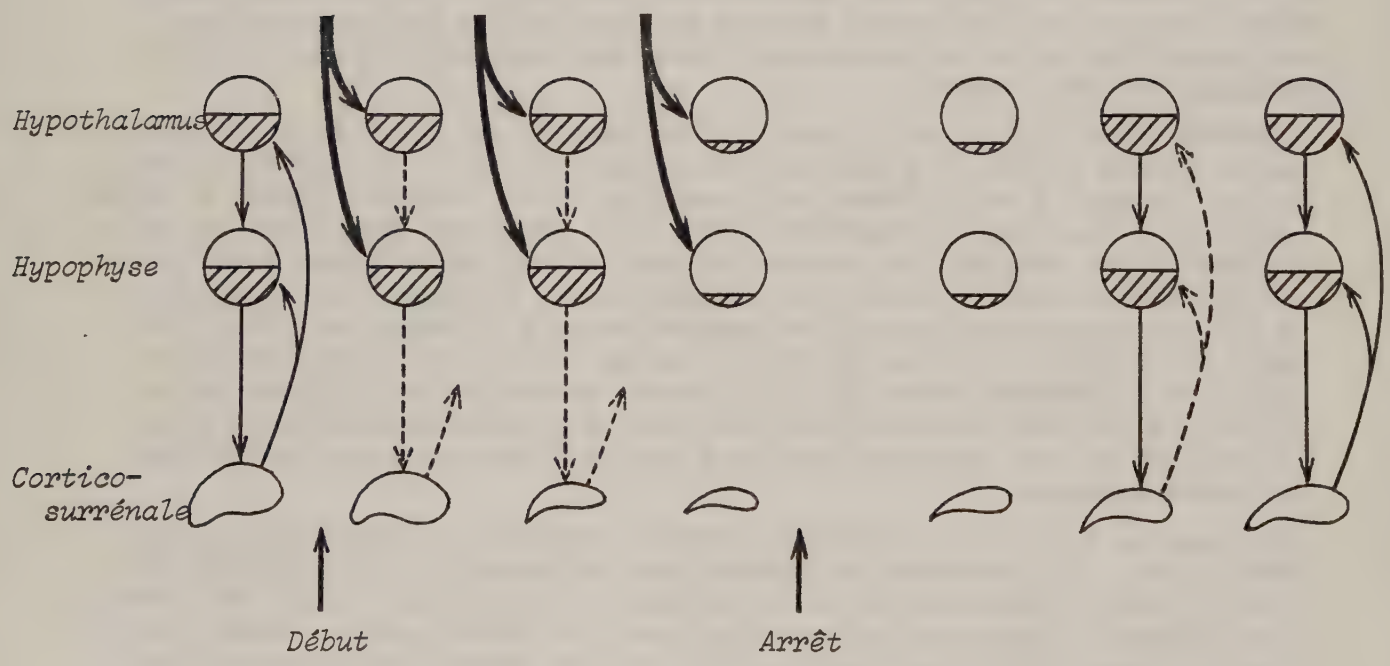
Son apparition est rapide puisque LANDON (1965 -174-) note une réponse diminuée à l'A.C.T.H. cinq jours seulement après le début d'une corticothérapie et elle s'accompagne d'une atrophie et de modifications histologiques de la réticulée et fasciculée apparaissant également en moins d'une semaine (BENNET 1954 -18-). Une action directe des corticoïdes sur la surrénale, soit inhibition de la stéroïdogénèse, soit action atrophiante sur le tissu surrénalien a été avancée :

- MIROUZE (1966 -205-) sur la constatation dans un cas d'une élimination urinaire accrue de H.4.S. a suggéré une atteinte de la 11-hydroxylation, mais il est le seul à avoir relevé ses anomalies. Chez l'animal, FETEKE et GOROG (1962 -97-) in vitro et CRAMPTON (1962 -27-) décrivent une diminution de la libération de cortisol en présence de corticoïdes. Mais LANDON (1965 -174-) ne trouve pas, chez l'homme, de modification de la réponse surrénalienne à l'A.C.T.H. par l'adjonction de dexaméthasone à la perfusion d'A.C.T.H. SAEZ (1977 -262-) in vitro ne trouve aucune inhibition de la stéroïdogénèse par la dexaméthasone. Il n'y a pas de diminution de la fixation de l'A.C.T.H. sur ses récepteurs en présence de dexaméthasone (GOLDER 1972 -116-). On ne peut donc pas retenir d'action directe des corticoïdes sur la stéroïdogénèse.
- Par contre, les gluco-corticoïdes peuvent s'opposer à la multiplication cellulaire : ils inhibent la synthèse surrénalienne d'A.D.N. (WRIGHT 1974 -319-) et la stimulation de cette synthèse par l'A.C.T.H. (SAEZ 1977 -262-). Ils inhibent l'incorporation surrénalienne des acides aminés (TSANG 1973 -300-). Cette inhibition n'est le fait que des corticoïdes intra-cellulaires et à condition que leur concentration soit élevée (TSANG 1973 -300- et SAEZ 1977 -262-). Or il existe un récepteur protéïque spécifique des corticoïdes dans la surrénale (SAEZ 1977 -262-). Une action directe des corticoïdes à ce niveau est donc possible, mais elle n'a été montrée qu'in vitro. La situation in vivo pourrait être différente puisque les gluco-corticoïdes synthétisés sont immédiatement libérés et ne peuvent s'accumuler dans les cellules cortico-surrénaliennes.

Les arguments en faveur d'une action directe des gluco-corticoïdes sur la cortico-surrénale sont donc faibles en regard de ceux en faveur d'une action indirecte par l'intermédiaire de la suppression de la sécrétion d'A.



- CORTICOTHERAPIE BREVE -



- CORTICOTHERAPIE PROLONGEE -

C.T.H. Ces arguments, résumés, sont :

- histologie cortico-surrénalienne des insuffisants anté-hypophysaires très voisine de celle des sujets sous corticothérapie,
- parenté des résultats des explorations biologiques dans les deux cas,
- parallèlisme de l'évolution des lésions anté-hypophysaires et cortico-surrénaliennes sous corticothérapie (KILAY 1957 -160-),
- prévention et restauration des anomalies surrénaliennes par l'A.C.T.H. exogène.

Il est possible que la suppression de la sécrétion de facteurs hypophysaires, autres que l'A.C.T.H. par les gluco-corticoïdes, interviennent dans la survenue de l'atrophie surrénalienne. En effet, la neutralisation, chez le rat, de l'A.C.T.H. par des anticorps effondre la sélective sécrétion de corticostérone sans empêcher la croissance cellulaire surrénalienne (JAGANNADHA 1978 -146-).

B. L'INERTIE CENTRALE :

L'inertie centrale, c'est à dire le défaut de libération d'A.C.T.H., lors de la baisse du taux des corticoïdes dans le sang, est plus longue à s'installer, et à régresser une fois présente. On peut supposer que les évènements se déroulent de la façon suivante :

Dans un premier temps, les stocks hypothalamiques de C.R.F. et hypophysaires d'A.C.T.H. restent conservés. Seule la libération est suspendue tant que dure l'imprégnation corticoïde et peut reprendre dès son arrêt.

Si l'imprégnation se prolonge, la synthèse de C.R.F. et d'A.C.T.H. étant interrompue, les molécules d'A.C.T.H. et de C.R.F. dégradées ne sont pas remplacées et les réserves diminuent peu à peu au fur et à mesure du traitement, ce qui se traduit par la diminution des concentrations en C.R.F. et en A.C.T.H. (BUCKINGHAN 1977 -39- ; HOLUB 1959 -198-) et la dégranulation des cellules corticotropes. A l'arrêt de l'imprégnation, il n'y aura donc que peu ou pas d'A.C.T.H. à libérer et peu ou pas de C.R.F. pour le faire. La réponse, longtemps conservée au stress, s'explique par le fait que celui ci emprunterait des voies différentes de celles du rétro-contrôle et parce qu'il faut que le stock d'A.C.T.H. soit réduit de plus de 90 % pour que la décharge d'A.C.T.H. déclenchée par le stress soit réduite (GANONG 1956 -110-).

C. LE RETOUR A LA NORMALE :

Nous avons vu qu'il faut un délai variable après l'arrêt du traitement pour que le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien redevienne normal et que le retour d'une fonction corticotrope normale précède et conditionne le retour de la fonction surrénalienne à la normale.

Si le traitement a été court, les réserves de C.R.F. et d'A.C.T.H. sont encore présentes, la libération d'A.C.T.H. reprend rapidement et la surrénale retrouve vite un fonctionnement normal.

Si le traitement a été long, et qu'il existe une déplétion de C.R.F. et d'A.C.T.H., l'organisme doit reconstituer le stock de ces produits avant de libérer l'A.C.T.H., ce qui explique l'existence d'un déficit corticotrope transitoire. La surrénale ayant été privée pendant plus longtemps d'A.C.T.H. sera plus longue à reprendre une fonction normale.

Chapitre VI :

- FACTEURS CONDITIONNANT L'INERTIE -

Ce chapitre a pour but d'essayer de préciser les rapports entre les différents paramètres de la corticothérapie et l'existence et la durée de l'inertie. Seront successivement envisagées l'influence de :

- la nature du corticoïde utilisé,
- la dose journalière,
- la durée du traitement,
- la dose totale utilisée,
- la répartition de la dose dans la journée,
- la voie d'administration,
- du traitement par l'A.C.T.H.

A. NATURE DU CORTICOIDE :

Tous les corticoïdes de synthèse possèdent un pouvoir freinateur. Il est habituel de réserver ceux dont ce pouvoir est le plus fort aux cas où le but thérapeutique recherché est la freination de la sécrétion d'A.C.T.H., et de les éviter dans les traitements prolongés à visée anti-inflammatoires. Mais, si on admet que ces deux effets sont indissociables et évoluent parallèlement lors des modifications de structure, une telle attitude lors des traitements anti-inflammatoire ne se justifie plus. Seule leur plus grande maniabilité peut faire préférer les corticoïdes à pouvoir freinateur et anti-inflammatoire modéré.

B. DOSE JOURNALIERE :

1. Nous avons vu qu'il existe une certaine relation entre la baisse de la cortisolémie et la dose journalière chez nos malades ainsi que chez ceux de WESTERHOF (1972 -312-) et MORRIS (1971 -208-) et qu'une freination nette n'apparaît qu'à partir de 7,5 mg de prednisone par jour. L'étude du taux de sécrétion par WESTERHOF (1972 -312-) aboutit aux mêmes conclusions. Ces résultats sont logiques si l'on considère que 7,5 mg de prednisone correspondent

à 37,5 mg de cortisol limite supérieure de son taux de sécrétion chez l'homme et qu'il est nécessaire de donner cette dose pour annuler dans tous les cas la sécrétion interne du cortisol (MAC JEFFERIES, 1967 -191-). Un traitement à des doses inférieures ne doit donc entraîner qu'un risque faible de mise au repos de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. En faveur de cette vue, sont les résultats de LIVANOU (1967 -186-) : 48 heures après l'arrêt de la corticothérapie, le cortisol à 8 h du matin est toujours normal lorsque la dose était inférieure ou égale à 7,5 mg de prednisone par jour alors qu'il faut plus d'un an si la dose était supérieure ou égale à 10 mg par jour.

2. Inertie surrénalienne vis à vis de l'A.C.T.H. :

Il n'y a pas chez nos malades de relation significative entre la réponse de la surrénale à l'A.C.T.H. et la dose journalière. Il semble que la réponse est meilleure en général lorsque la dose est faible. Les résultats de SCHUSTER et WILLIAMS(1961 -278) et WESTERHOF (1972) et JACOBSON (1968 -147-) confirment sur un nombre restreint de malades cette impression. LANDON (1965 -174-) montre que la réponse de sujets recevant de 5 à 7,5 mg de prednisone par jour est significativement inférieure à celle des témoins et supérieure à celle des sujets recevant 10 à 15 mg par jour, il n'y a plus de différence au-delà.

3. Inertie centrale :

Le test à la métopirone sous corticothérapie peut être normal jusqu'à une dose de 5 mg de prednisone par jour confirmant que la sécrétion endogène d'A.C.T.H. et de cortisol n'est pas totalement inhibée à cette dose. Après arrêt du traitement, à condition qu'il ait été prolongé, la réponse est d'autant plus perturbée que la dose journalière était importante. Les réponses pathologiques apparaissent à partir de 7,5 mg de prednisone par jour et s'aggravent jusqu'à 15 mg par jour (TREADWEL 1963 -299- ; JAKOBSON 1968 -147-). Le test à la métopirone le moins perturbé chez nos malades correspond à celui qui avait la dose journalière la plus faible.

Il n'est pas possible de dégager de relation entre la dose journalière et le délai de normalisation du test à la métopirone.

4. Conclusion :

La sécrétion d'A.C.T.H. et de cortisol est freinée proportionnellement à la dose quotidienne de prednisone utilisée. Le freinage n'apparaît qu'à partir d'au moins 5 mg de prednisone par jour, est net à partir de 7,5 mg. L'inertie surrénalienne et hypothalamo-hypophysaire paraît faible au dessous de 7,5 mg par jour et maximum à partir de 15 mg par jour. Un traitement à des doses inférieures à 7,5 mg par jour même prolongé fait courir peu de risque d'inertie, ce qui est le cas de Monsieur DEL... et des malades de Mc JEFFERIES (1967 -191-) et DANOWSKI (1964 -74-).

C. DUREE DU TRAITEMENT :

1. Rappelons que les altérations histologiques et biochimiques hypophysaires et surrénaliennes apparaissent en quelques jours chez l'animal (WINTER 1950 -318-) et chez l'homme (BENNET 1954 -18-) et que l'inertie surrénalienne apparaît en cinq jours pour LANDON (1965 -174-) et s'accroît si le traitement se prolonge pour LANDON et JAKOBSON. Nous n'avons pas trouvé de relation significative entre l'importance de l'altération du test de Thorn et la durée du traitement.

2. Inertie centrale :

Son apparition est plus tardive puisque pour TREADWELL (1963 -299-) et JAKOBSON (1968 -147-), il y a peu de réponse négative au test à la métopirone avant un an de traitement. Les constatations de ROBINSON (1962 -256-) -cortisolémie à 8 h normale à 48 h après l'arrêt du traitement lorsque la durée de celui-ci n'excède pas un an- vont dans le même sens. Les réponses positives à la métopirone sont exceptionnelles au-delà de trois ans.

3. Durée de l'inertie :

Ses relations avec la durée du traitement sont là encore difficiles à dégager du fait de la rareté des études portant sur l'évolution spontanée et du manque d'homogénéité des séries étudiées. Quand la corticothérapie a été inférieure à six mois (FERRARI 1971 -100- ; COMBOURIEUX 1968 -63- ; DANOWSKI 1964 -74-), les tests à la métopirone insuffisants se normalisent tous en cinq semaines au maximum. Quand le traitement dépasse six mois et surtout un an (MORRIS 1971 -208-), les délais sont supérieurs à trois mois. L'étude de LIVANOU (1967 -186-), utilisant l'hypoglycémie insulinique, ne permet pas de dégager de différence nette entre les corticothérapies de durée inférieure et supérieure à 18 mois, les délais de normalisation étant très variables et pouvant atteindre un an dans chaque cas. Cette étude de LIVANOU jointe à celle de GRABER (1965 -121-) portant sur des sujets présentant tous un hypercorticisme thérapeutique depuis plus d'un an permet cependant de préciser que les délais de récupération spontanée maximum sont habituellement compris entre neuf mois et un an.

D. DOSE TOTALE RECUE :

Elle tient compte des divers paramètres précédents et semble être le meilleur critère :

. parallélisme entre la baisse du delta des 17-OH et la dose totale de corticoïdes pour nous-même et pour JAKOBSON (1968 -147-) ;

. relation entre la baisse du cortisol et la dose totale ;

. bonne corrélation entre dose totale et altération du test à la métopirone pour JAKOBSON et cependant légère variation individuelle ;

. rareté des réponses négatives avant 5 g d'équivalent prednisone (TREADWELL et JAKOBSON) et positives au-delà de 15 g (TREADWELL) ;

. parallélisme entre dose totale reçue et baisse du contenu hypophysaire en A.C.T.H. pour HOLUB (1959 -138-).

Au total, pour résumer l'influence de ces paramètres, on peut dire que :

. l'inertie est très peu probable si la dose journalière a été inférieure à 7,5 mg par jour à moins que le traitement n'ait été extrêmement prolongé ;

. l'inertie est d'autant plus probable que la dose journalière s'élève entre 7,5 et 15 mg par jour et que la durée du traitement ou la dose totale reçue dépasse respectivement un an et 5 g ;

. l'inertie est extrêmement probable et sera prolongée si la dose totale ou la durée du traitement dépassent 15 g ou trois ans, à fortiori si la dose journalière dépasse 15 mg par jour.

Des variations individuelles peuvent bien sûr exister et ce schéma peut être modifié par certaines particularités de la prise des corticoïdes.

E. CHRONOLOGIE DE LA PRISE DES CORTICOIDES :

Nous avons vu l'importance des variations de l'intensité de la freination induite par les corticoïdes en fonction de l'heure d'administration (NICHOLLS 1965 -224- ; CERESA 1969 -51-), alors que la durée de la freination reste identique, pour un corticoïde donné (PERLOW 1974 -237-). De cette constatation est née l'idée de grouper les prises de corticoïdes au lieu de les répartir dans la journée, afin de réduire la durée de l'inhibition entraînée chaque jour, et de les donner le matin de préférence afin de réduire l'intensité de l'inhibition. Plusieurs protocoles ont été utilisés : une prise de corticoïdes tous les jours à 8 h, une prise toutes les 48 h (corticothérapie dite à jour alterné), prise à 8 h quatre jours par semaine suivie de trois jours d'arrêt (corticothérapie intermittente). Tous reposent sur le principe que l'effet anti-inflammatoire persiste alors que le taux des corticoïdes exogènes est retombé et surtout que cet effet est plus intense et plus prolongé que l'effet freinateur. Il y a peu d'arguments expérimentaux en faveur de ce principe mais DOUGHERTY, BROWN et BERLINER (1958 -89-) ont montré que le cortisol marqué injecté à des souris surrénalectomisées se fixe préférentiellement sur les tissus enflammés et que la réaction inflammatoire est supprimée alors que toute radioactivité plasmatique a disparue et que la radioactivité tissulaire est redevenue très faible.

1. Prise quotidienne à 8 h :

L'effet freinateur est réduit, mais à condition que les doses restent modérées, en principe inférieures à 15-20 mg de prednisone par jour (DI RAIMONDO et FORSHAM 1956 -85- ; GRANT 1965 -122-) et que le traitement ne dépasse pas plusieurs mois.

2. Corticothérapie intermittente :

Elle permet à ADAMS (1966 -2-) d'avoir, après plus d'un an de traitement, une cortisolémie à 08 h normale, une bonne réponse de la surrénale à l'A.C.T.H. et de sevrer sans incident son malade, mais il n'a pas vérifié la réponse à la métopirone ni au cours ni après la corticothérapie, et il ne précise pas si cette technique a permis de contrôler valablement l'évolution de la maladie.

3. Corticothérapie à jour alterné :

C'est depuis son premier emploi par REICHLING et KLIGMAN (1961 -252-) la technique la plus utilisée. Son efficacité a été jugée bonne tant en dermatologie (REICHLING et KLIGMAN, 1961 -252-) qu'en pneumologie (HARTER 1963 -127- ; AKOUN 1968 -4-), néphrologie (FLEICHER 1967 -101- ; SOYKA et SAXENA 1965 -287- ; SOYKA 1967 -288-) et rhumatologie (HARTER 1963 -127-) à l'exception de la phase initiale de la maladie et des poussées aiguës qui nécessitent une thérapeutique continue. Tous les auteurs reconnaissent l'absence d'apparition d'un hypercorticisme iatrogène et sa disparition lors du passage traitement continu-traitement à jour alterné.

Le retentissement sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien a été très étudié :

. les 17-OH urinaires sont moins abaissées (AKOUN 1968 -4- ; SOYKA 1967 -288-) ;

. le cortisol plasmatique à 8 h :

- le lendemain de la prise, est identique aux témoins pour SOYKA (1967 -288-), a baissé pour ACKERMAN et NOLAN (1968 -1-) et MORRIS (1974 -209-) proportionnellement à la dose mais beaucoup moins que lors d'un traitement quotidien (MORRIS 1974 -209) ;

- le surlendemain, est identique aux témoins quelque soit la dose (MARTIN 1968 -195- ; MORRIS 1974 -209-)

. le cycle est mieux respecté que lors d'un traitement quotidien (JASANI 1968 -149- ; MARTIN 1968 -195-), bien que la chute du cortisol à 12 h le lendemain de la prise soit plus importante pour MARTIN ;

. la réponse de la surrénale à l'A.C.T.H. est moins altérée (AKOUN 1968 -4- ; HARTER 1963 -127- ; THORN 1964 -298- ; MARTIN 1968 -195-) ;

. la réponse à la métopirone est beaucoup mieux conservée pour MARTIN (1968 -195-) et FLEICHER (1967 -101-). Ce dernier compare cinq enfants sous corticothérapie continue et cinq sous corticothérapie alternée : la métopirone est constamment nulle chez les premiers, modérément altérée chez les seconds.

. la réponse à l'hypoglycémie est jugée conservée par ACKERMAN (1968 -1-). En fait, si le delta est identique, le taux maximum atteint est nettement inférieur aux témoins. MARTIN (1968 -195-) et JASANI (1968 -149-) trouvent une réponse alterée mais nettement moins qu'après un traitement continu (JASANI).

. la réponse à la lysine vasopressine n'est pas altérée (JASANI 1968 -149-).

Le retour du cortisol à la normale, après arrêt du traitement, se fait en 48 h (MORRIS 1974 -209-) et le sevrage est aisé. Le passage du traitement quotidien au traitement alterné peut permettre une amorce de récupération hypothalamo-hypophyso-surrénalienne à condition que le traitement n'ait pas été très prolongé : FLEICHER montre une récupération partielle de la réponse à la métopirone trois mois après le passage au traitement alterné, le traitement continu antérieur ayant été de trois mois. SHAPIRO (1976 -280-) et MORRIS (1974 -209-), après un délai identique de trois mois, ne notent pas d'amélioration mais leurs malades avaient eu une corticothérapie continue de plusieurs années.

Au total, la corticothérapie à jour alterné paraît intéressante sur le plan de l'efficacité thérapeutique et de la limitation des effets secondaires, en particulier de l'inertie hypothalamo-hypophyso-surrénalienne, et mériterait d'être employée chaque fois que l'on envisage un traitement prolongé une fois que le traitement d'attaque a permis de contrôler les phénomènes inflammatoires.

F. TRAITEMENT PAR L'A.C.T.H. :

L'emploi de l'A.C.T.H. en thérapeutique a suivi de peu celui des corticoïdes, d'abord sous forme de corticotrophine naturelle, puis sous forme du peptide 1-24 de synthèse. L'A.C.T.H. a été utilisé de trois manières différentes :

. en fin de traitement dans le but de relancer la surrénale,

. en traitement prolongé associé aux corticoïdes,

. en traitement prolongé isolé.

La relance en fin de traitement sera discutée lors du sevrage. L'association A.C.T.H.-corticoïdes permet de maintenir la réponse de la surrénale à l'A.C.T.H. et améliore la réponse à l'hypoglycémie insulinique (BERTRAND 1960 -19- ; AMATRUDA 1960 -5-) mais cette association est peu logique dans la mesure où la sécrétion endogène de cortisol entraînée par l'A.C.T.H. suffit à elle seule à contrôler l'affection motivant la corticothérapie, et peu utilisée. Nous nous limiterons au retentissement sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien des traitements prolongés par l'A.C.T.H. seul.

1. Réponse de la surrénale à l'A.C.T.H. :

Elle est bien sûr conservée, soit normale pour NELSON (1966 -219-) et CARTER (1970 -48-) qui emploient l'A.C.T.H. en injections espacées tous les deux ou trois jours, soit exagérée pour BACON et SAVAGE (1968 -12-) et REED (1964 -251-) qui l'emploient en injections quotidiennes.

Il y a malheureusement peu de renseignements sur l'évolution spontanée de la sécrétion surrénalienne et de la réponse à l'A.C.T.H. après l'arrêt du traitement. Notre seul malade sous A.C.T.H.(Hof...) avait un test de Thorn normal, quinze jours après l'arrêt de l'A.C.T.H. FORSHAM (1950 -102-) note que la surrénale retourne à son état d'activité antérieure sans tomber en dessous, ce qui préjuge de la conservation de la sécrétion d'A.C.T.H. par l'hypophyse mais son étude ne concerne qu'une A.C.T.H.-thérapie de faible durée.

2. Résultats des explorations centrales :

Théoriquement, l'A.C.T.H. exogène peut inhiber la production et la sécrétion de l'A.C.T.H. endogène, d'une part, par lui-même, d'autre part, par la sécrétion excessive de cortisol qu'il peut entraîner. La possibilité d'un tel retentissement est prouvée chez l'homme par les études histologiques de GOLDEN (1950 -115-) et BENNET (1954 -18-) qui trouvent des lésions identiques à celles observées dans les traitements par la cortisone avec présence dans l'hypophyse de cellules de Crookes, et par les altérations du test à la métopirone observées par PIAGER et CUSHMAN (1962 -238-) et SOLEM (1961 -286-) après administration d'A.C.T.H. Mais ces études correspondent à une administration d'A.C.T.H. brève et intensive bien différente du schéma thérapeutique usuel. Ce sont les modifications entraînées au cours de l'emploi thérapeutique qu'il est important de connaître.

a) Réponse à la métopirone :

Seul REED (1964 -251-) rapporte des réponses pathologiques alors que HOLUB (1960 -139-) sur six malades, NELSON (1966 -219-) sur seize, SAVAGE (1962 -271-) sur douze et MARKS (1959 -194-) sur trois malades ont des réponses dans les limites normales. (L'étude de REED est d'ailleurs très discutable car il semble bien qu'il n'interrompt pas l'A.C.T.H. au cours du test à la métopirone).

Au total, la réponse à la métopirone est peu altérée par l'A.C.T.H. aux doses habituelles employées en thérapeutique.

b) Réponse à la lysine vasopressine :

Seul BACON (1968 -12-) obtient des réponses normales alors que cette réponse est constamment très diminuée pour NELSON (1966 -219-) et SUSSMAN (1965 -294-) et une fois sur quatre pour CARTER (1970 -48-). Ce caractère

fréquemment pathologique contraste avec les résultats du test à la métopirone. Il est difficile d'en tirer une conclusion étant donné les incertitudes du mode d'action de la lysine vasopressine et le caractère relativement peu fiable de ce test.

c) Hypoglycémie insulinique :

La réponse est meilleure qu'au cours du traitement par les corticoïdes : strictement normale chez les quatre malades de CARTER (1970 -48-), elle est à la limite inférieure de la normale pour BACON et SAVAGE (1968 -12-) et DALY (1971 -72-). DALY note que la réponse du cortisol est moins altérée que celle de G.H. et admet que cette différence est dûe au fait qu'une sensibilité accrue de la surrénale compense partiellement un déficit de la libération d'A.C.T.H. Son travail de 1974 (DALY 1974 -73-) est en faveur de cette hypothèse puisque les flèches des taux de G.H. et d'A.C.T.H. sont altérées de façon identique chez les malades sous A.C.T.H. et sous corticoïdes alors que la flèche du cortisol n'est que peu altérée chez les malades sous A.C.T.H.

Ces bons résultats à l'hypoglycémie sont à rapprocher de l'excellente réponse au stress chirurgical montré par CARTER (1970 -48-) et MARKS (1959 -194-).

Au total, l'ensemble des résultats de la littérature montre une conservation de l'activité hypothalamo-hypophyso-surrénalienne bien meilleure qu'au cours du traitement par les corticoïdes comme en témoignent les résultats des tests à la métopirone et à l'hypoglycémie, et le fait que NELSON ait pu arrêter sans incident le traitement chez 9 de ses 31 malades chez lesquels une indication de sevrage avait été posée. Il est dommage qu'il n'ait pas prouvé l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien après le sevrage chez ces malades. Nous n'avons qu'une observation de malade traité exclusivement par l'A.C.T.H. Son sevrage s'est fait sans incident et l'exploration faite quinze jours après la dernière injection était physiologique.

3. Discussion pathogénique :

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ce faible retentissement :

a) Les doses d'A.C.T.H. employées sont insuffisantes pour entraîner une sécrétion supra-physiologique de cortisol. Il est difficile de connaître précisément l'importance de cette sécrétion au cours du traitement par l'A.C.T.H. (et cette incertitude de l'importance de la corticothérapie endogène réalisée constitue un obstacle à ce traitement) mais les doses employées par SAVAGE (1968 -12- ; 1962 -231-) étaient suffisantes pour entraîner une sécrétion exagérée lors d'un test de Thorn et un état cushingoïde modéré chez 20 de ses 31 malades, ce qui s'inscrit contre cette hypothèse. De plus, NELSON montre que les taux de sécrétion du cortisol sont très exagérés le jour de l'injection (1966 -219-).

b) L'hypersécrétion de cortisol entraînée par l'A.C.T.H. est transitoire et chaque pic est séparé du suivant par une période suffisante pour permettre une reprise spontanée de l'activité corticotrope, l'A.C.T.H. réalisant ainsi un équivalent de la corticothérapie alternée. C'est l'hypothèse que soutiennent SAVAGE et BACON (1968 -12-) en se fondant sur l'étude du cycle du cortisol de leurs malades dans les 48 h qui suivent une injection d'A.C.T.H. à 8 h : la cortisolémie très élevée dans les 12 heures qui suivent l'injec-

tion retombe à des valeurs très basses la nuit et un cycle nycthéméral normal réapparaît le lendemain avec pic de cortisol à 8 h.

c) L'hypersensibilité de la surrénale à l'A.C.T.H. entraînée par le traitement compense, au moins partiellement, la baisse de la sécrétion corticotrope dûe à l'hypercortisolisme iatrogène. C'est l'hypothèse de DALY (1971 -72- ; 1974 -73-) appuyée sur ses constatations d'un taux d'A.C.T.H. inférieur à la normale et d'un pic du cortisol presque normal lors de l'hypoglycémie.

Il est possible que les deux dernières hypothèses soient complémentaires : lorsque les injections d'A.C.T.H. sont suffisamment espacées, l'axe corticotrope peut reprendre son activité entre chaque injection, lorsque les injections sont rapprochées, l'hypersensibilité de la surrénale compense le déficit corticotrope. Dans le premier cas, le sevrage doit pouvoir être fait sans incident. Dans le deuxième cas, il est à craindre que l'arrêt des injections d'A.C.T.H. ne démasque l'inertie corticotrope et soit suivi d'une période d'insuffisance surrénalienne.

G. VOIE D'ADMINISTRATION DU CORTICOIDE :

1. Corticothérapie locale dans les affections des voies aériennes :

L'idée d'administrer les corticoïdes en aérosol, afin d'obtenir le meilleur effet thérapeutique avec le minimum d'effets généraux, remonte à GELFAND (1951 -112-) qui utilisait l'hémi-succinate d'hydrocortisone. D'autres tentatives ont été faites avec l'acétate d'hydrocortisone (BROCKBAND 1958 -34- ; BIBERCKMAN 1963 -20- ; HELM 1958 -130- ; HERXHEIMER 1958 -134-) et le phosphate ou acétate de dexaméthasone (ARBESMAN 1963 -8-). Les produits ont été efficaces mais au prix d'effets généraux avec freination hypothalamo-hypophyso-surrénalienne (LINDER 1964 -185-), voire de syndrome de Cushing iatrogène (CHAMPION 1974 -54-) en cas d'abus témoignant d'une absorption non négligeable de ces produits. Il faut savoir que, d'une façon générale, 20 % seulement de la dose inhalée arrive au poumon et que 80 % sont déglutis après s'être déposés sur les voies aériennes supérieures et peuvent être absorbés par l'intestin, cette absorption étant favorisée par leur hydrosolubilité (JACK 1977 -145-).

La mise au point de dérivés peu hydrosolubles, ce qui augmenterait leur action locale et diminuerait leur absorption, a relancé l'intérêt de cette voie d'apport des corticoïdes.

a) Acétonide de triamcinolone :

Il a été encore peu étudié. A des doses allant de 400 à 1600 microgrammes/j, il a permis à FAILERS (1976 -94-) chez 22 astmatiques d'arrêter la corticothérapie générale dans 19 cas et de la diminuer dans 2 autres, tout en contrôlant valablement l'asthme et permettant la normalisation en deux mois de la cortisolémie et de la réponse à l'A.C.T.H. WILLIAMS (1974 -313-) obtient des stabilisations d'asthme à 800 microgrammes/j et ne peut mettre en évidence de freination surrénalienne à 2 mg/j.

b) Isonicotinate de dexaméthasone :

A la dose de 1 mg/j (soit 4 double-bouffées), il a permis à TURIAF (1970 -302-) et UFFHOLTZ (1972 -303-) d'arrêter des corticothérapies gé-

nérales et de faire disparaître parallèlement des signes d'imprégnation corticoïde. Cependant TURIAF note à cette dose une baisse inconstante des 17-hydroxystéroïdes urinaires et LAUMEN (1968 -178-) une baisse de la cortisolémie à 1,25 mg/j. La marge entre dose efficace et dose entraînant des effets généraux paraît donc faible.

c) Valérate de bétaméthasone :

L'étude menée par la British Thoracic and Tuberculosis Association (CAMPBELL 1975 -44-) conclut que ce produit, chez des sujets jamais corticothérapés, contrôle l'asthme aussi bien que 7,5 mg de prednisone, sans altérer la cortisolémie à 08 h ni la réponse à l'A.C.T.H., contrairement à la prednisone, et ce à une dose de 400 microgrammes/j. Cependant, à cette dose, 50 % seulement des asthmes sont contrôlés. Mac ALLAN (1974 -190-) obtient à la même dose un meilleur pourcentage de succès, sans le moindre effet de freination surrénalienne.

d) Dipropionate de bétaméthasone :

C'est le produit le plus utilisé. Une étude générale en a été publiée (Nouvelle Presse Médicale 6 n° 15 1269-1332, 1977). Nous nous limiterons aux résultats de l'emploi de ce corps dans le traitement de l'asthme jamais corticothérapé et en remplacement d'une corticothérapie générale.

- Asthme jamais corticothérapé :

L'étude de la British Thoracic and Tuberculosis Association (CAMPBELL 1975 -44-) donne des résultats identiques à ceux du valérate de béthaméthasone : efficacité à 400 microgrammes/j. comparable à celle de 7,5 mg/j de prednisone mais sans retentissement sur la cortisolémie à 08 h ni sur la réponse à l'A.C.T.H. au bout de six mois ; mais 50 % seulement des malades sont contrôlés à cette dose.

Les études de LAL (1972 -172-), BROWN (1972 -37-), CLAVEL (1976 -58-), GADDIE (1973 -107-) et CLARK (1972 -57-) confirment l'absence de freinage à cette dose, BROWN et GADDIE précisant la persistance d'une réponse normale à l'A.C.T.H. et BROWN d'une réponse normale à l'hypoglycémie. De plus, le contrôle de l'asthme est estimé satisfaisant à cette dose et pour GADDIE le fait de quadrupler les doses n'augmente pas l'efficacité. Seul CHOO-KANG (1972 -56-) ne peut contrôler l'asthme à cette dose. A 1 mg/j, il n'y a pas de freination (COSTELLO 1974 -67-) et une baisse du cortisol n'apparaît qu'entre 1,6 et 2 mg/j (GADDIE, COSTELLO, CHOO-KANG), soit le double de la dose maximum recommandée.

- Remplacement d'une corticothérapie orale par le dipropionate de bétaméthasone :

CLARK (1972 -57-) et LAL (1972 -172-) ont pu arrêter toute corticothérapie orale chez, respectivement, 8 et 38 malades. Les résultats de BROWN (1972 -37-) : 28 sevrages et 7 diminutions des doses sur ses 37 cas ; CAMERON (1973 -43-) : 2 sevrages et 8 diminutions sur 10 cas et MABERLY (1973 -189-) : 6 sevrages et 4 diminutions sur 16 malades sont moins spectaculaires ; les échecs ont toujours été dûs à la détérioration du trouble ventilatoire obstructif. L'étude de ces échecs montre qu'ils peuvent être dûs à l'incapacité du malade à réaliser correctement l'inhalation (MABERLY) et correspondent à la persistance d'un test de Thorn pathologique alors que le succès s'accompagne d'une normalisation de ce test, sans qu'il soit possible de dire si c'est l'inertie qui est responsable de l'échec ou la poursuite de la corticothérapie générale responsable de la persistance de l'inertie. Il n'est pas possi-

ble de dégager de corrélations entre les doses et durées du traitement oral et le succès ou l'échec de la substitution.

Il faut noter que la substitution s'accompagne presque constamment d'un syndrome de sevrage typique et parfois de la recrudescence d'un eczema, ce qui est un argument indirect en faveur de l'absence d'effets généraux de ce corps en aérosol.

En conclusion, l'efficacité certaine de ces corticoïdes en aérosol et la marge entre dose efficace et dose génératrice d'effets généraux, avec une réserve en ce qui concerne l'isonicotinate de déxaméthasone, peut les rendre utiles en deux circonstances :

- avant la mise en route d'une corticothérapie générale pour un asthme résistant aux autres thérapeutique,
- lorsque l'on désire arrêter ou diminuer au moins une corticothérapie, en sachant que ces aérosols ne peuvent limiter que le risque de rechute de l'asthme et ne modifient en rien les autres manifestations du sevrage. Le problème de l'inertie H.H.S. en particulier est inchangé, et l'arrêt brutal de la corticothérapie générale, dans ces conditions, a pu être imputé à l'origine d'accidents graves (Brit. Med. J. Editorial, 1977, 2, 1117).

2. Corticothérapie locale en dermatologie :

Les premiers essais remontent à 1952 (SULZBERGER -293-) avec l'hydrocortisone. Depuis les présentations à usage dermatologique se sont multipliées, plus de 70 actuellement, et les travaux sur les effets locaux et systémiques, surrénaliens en particulier, aussi. Il n'est pas dans notre propos de reprendre tous les résultats. Seules seront envisagées les bases théoriques de l'absorption cutanée des stéroïdes et les conclusions sur le problème du risque surrénalien qui semblent se dégager de ces travaux.

a) Base de l'absorption cutanée :

- Données théoriques :

Elles ont été précisées par SCHEUPLEIN (1976 -277-). L'obstacle majeur est la couche cornée de l'épiderme. Le flux d'absorption est fonction de l'épaisseur de cette couche cornée (δ), du gradient de concentration du produit entre ses deux faces (Δcv), du coefficient de partition du produit entre la peau et le solvant qui le véhicule (k) et de la constante de diffusion du produit dans la couche cornée :

$$\text{Flux du produit } J = \Delta cv.\frac{D.k}{\delta} = kp.\Delta cv \quad kp : \text{constante de perméabilité}$$

Le derme est lui très perméable. Follicules pileux et glandes sudoripares rompent la barrière de la couche cornée et facilitent le passage des corps très polaires qui ne franchissent que lentement cet obstacle. En effet, la couche cornée n'est perméable qu'aux produits à la fois lipo et hydrosolubles et la liposolubilité est indispensable, l'absorption diminuant quand on augmente la polarité d'un corps.

- Absorption des stéroïdes :

Elle dépend :

- du stéroïde : plus il est polaire, moins il est absorbé (SCHEUPLEIN 1976 : constantes de perméabilité : progestérone 1500, 17-O.H.progestérone 600, D.O.C. 450, composé S 75) ;

- de l'état de la peau : sa déshydratation diminue l'absorption, sa délipidisation l'augmente en lèsant la couche cornée. Les lésions cutanées l'augmentent en créant des brèches dans l'épiderme ;
- des excipients utilisés : alcool, benzene, acétone augmentent l'absorption ;
- de l'emploi des pansements occlusifs qui l'augmentent en élevant la température cutanée et provoquant une vaso-dilatation locale.

Elle est lente et toujours limitée. Le stéroïde est stocké dans le tissu sous-cutané et libéré ensuite dans la circulation, ce qui explique les effets retardés (MATSUSAWA 1970 -199-).

b) Le risque surrénalien :

La corticothérapie cutanée peut provoquer des syndromes cushingoïdes iatrogènes (MAY 1976 -20- ; STAUCHEN 1975 -292-), et des insuffisances surrénaliennes après arrêt du traitement (THIERS 1967 -296-). Une abondante littérature prouve la possibilité de freinage hypothalamo-hypophyso-surrénalien chez l'adulte et chez l'enfant (SCOGGINS 1965 -279- ; HENDRICKE 1971 -133- ; CARR 1967 -46- ; KIRKETERP 1971 -161-), mais à condition que la surface cutanée intéressée soit large, le traitement prolongé et utilisant des pansements occlusifs, et la reprise d'activité surrénalienne est rapide lorsqu'elle a été étudiée.

Dans les conditions d'emploi habituelle chez l'adulte le risque paraît beaucoup plus théorique que pratique : il n'y a pas de baisse de la cortisolémie (MUNRO 1973 -216- ; FRY 1965 -106- ; WILSON 1973 -317-), la réponse à l'A.C.T.H. (HENDRICK 1971 -133-) et à l'hypoglycémie (MUNRO 1973 -216-) sont conservées. La seule observation de corticothérapie locale que nous avons avait un test de Thorn normal et a été sévère sans incident.

Chapitre VII :

- L E S E V R A G E -

1. *TESTS UTILES POUR APPRECIER L'EXISTENCE ET L'IMPORTANCE DE L'INERTIE :*

A. TESTS STATIQUES :

1. Test de Robinson :

Effectué sous corticothérapie, il a toujours été normal, même lorsque le cortisol plasmatique et les 17-hydroxystéroïdes urinaires étaient effondrés, probablement parce que traduisant la somme de l'imprégnation de l'organisme par les corticoïdes endogènes et exogènes. Il est nécessaire d'arrêter le traitement 48 heures pour avoir un reflet uniquement de la sécrétion endogène. Sa normalité est alors un élément en faveur de l'absence d'inertie. Mais son caractère pathologique ne permet pas de prévoir la durée de l'inertie.

2. Dosage du cortisol plasmatique :

C'est un meilleur reflet de la sécrétion surrénalienne. Un taux normal sous traitement est en faveur de l'absence de freination surrénalienne ; un taux abaissé prouve la mise au repos de la surrénale, mais ne permet pas de préjuger de l'existence ou non d'une inertie de la surrénale vis à vis de l'A.C.T.H. et de l'hypophyse vis à vis d'une baisse des corticoïdes plasmatiques (pas de relation entre cortisolémie et réponse au test de Thorn et à la métopirone).

La mesure de la cortisolémie 24 h et 48 h après l'arrêt du traitement permet d'éliminer l'inertie si ce taux se normalise. L'absence de remontée ne permet pas de prévoir la durée et l'importance de l'inertie.

B. TESTS DYNAMIQUES :

1. Test de Thorn :

En l'absence de dosage suffisamment fiable, et donc de critères de normalité basés sur ce dosage, de l'A.C.T.H. il est indispensable pour inter-

préter les tests centraux. Il apporte, en lui même, des résultats intéressants. Rappelons le parallèlisme entre l'importance de son altération et la dose totale de corticoïdes reçue d'une part (JAKOBSON 1968 -147- ; nous mêmes) et la dose totale d'A.C.T.H. nécessaire pour restaurer une réponse normale (MURIE 1973 -217-). Ce test apprécie bien sûr avant tout la sensibilité de la surrénale à l'A.C.T.H. mais apporte aussi des éléments indirects sur le fonctionnement hypothalamo-hypophysaire. En effet, la réponse de la surrénale à l'A.C.T.H. est fonction de son exposition préalable à cette stimuline. Elle augmente si la production d'A.C.T.H. est exagérée, baisse rapidement si elle diminue, devient très faible si la carence d'A.C.T.H. se prolonge et se normalise si on supplèe à cette carence ou si la sécrétion reprend. L'importance de la réponse au test de Thorn, au cours d'une corticothérapie, est donc un témoin indirect de la persistance ou non d'une production d'A.C.T.H. et de l'ancienneté de son éventuelle suppression, tandis que la normalisation spontanée ultérieure d'un test pathologique témoigne de la reprise de la sécrétion d'A.C.T.H.

2. Tests centraux :

Ils nécessitent tous, pour leur interprétation, la réalisation préalable d'un test de Thorn.

a) Test à la métopirone :

Il doit être fait après arrêt de la corticothérapie. Sa normalité permet d'éliminer toute inertie. Son altération en regard d'un Thorn normal prouve l'origine centrale du déficit mais n'apporte pas plus de renseignement que le Thorn sur l'ancienneté et la durée probable de ce déficit.

b) Test à la L.V.P. :

Son intérêt unique est physio-pathologique : préciser le niveau hypothalamique ou hypophysaire d'un déficit corticotrope. Le peu de fiabilité de ce test réduit cet intérêt théorique.

c) Hypoglycémie insulinique :

Elle apprécie la réponse à un éventuel stress, mais a l'inconvénient d'être un test lourd. De plus, la réponse dépend surtout de la capacité de la surrénale à répondre à l'A.C.T.H. (KEHLET 1973 -156-). Et malgré quelques discordance (JASANI 1968 -150-, cas de Bom....) ce test n'apporte pas plus de renseignement que le Thorn.

En conclusion, le test qui nous apparaît le plus utile est le test de Thorn, à condition, bien sûr, que le malade n'ait pas été traité par le synecthène, et que le test soit effectué sans stimulation préalable de la surrénale.

2. *LE SEVRAGE :*

Le fait essentiel, au cours d'un traitement par les corticoïdes, est donc la mise au repos de la sécrétion d'A.C.T.H. et le défaut de fonctionnement cortico-surrénalien n'est que secondaire à ce déficit corticotrope. Après l'arrêt du traitement, l'évolution se fait spontanément vers la restauration de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, la reprise de l'activité corticotrope précédant et conditionnant la normalisation de la fonction surrénalienne.

Le problème, pour le clinicien désirant arrêter une corticothérapie, est d'une part, d'éviter une reprise évolutive de l'affection inflammatoire, d'autre part, de permettre la normalisation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien tout en mettant son malade à l'abri des accidents de sevrage. Le seul point sur lequel l'accord soit fait est celui de la réduction progressive des doses (THORN 1966 -298- ; BACON 1966 -12- ; BINY 1976 -26-). Jusqu'à 7,5 mg de prednisone ou d'équivalent par jour, le seul risque est celui de la reprise de la maladie, au dessous de cette dose apparaît celui des accidents de sevrage et c'est là que les opinions divergent. Plusieurs tentatives thérapeutiques ont été faites afin, soit de prévenir l'atteinte hypophyso-surrénalienne, soit de faciliter le retour à la normale.

1. PREVENTION DE L'INERTIE :

A. Les androgènes :

Ils ont été proposés en raison de leur pouvoir anabolisant (ZIZINE 1950 -321- ; JEANJEAN 1954 -152-) mais leur inefficacité a été prouvée par BERTRAND (1960 -19-) : l'adjonction de testostérone à un traitement corticoïde ne modifie pas l'altération du test de Thorn observée par rapport à un groupe témoin.

B. L'A.C.T.H. :

Nous avons vu que son association avec les corticoïdes permet de maintenir la sensibilité de la surrénale à l'A.C.T.H. (BERTRAND 1960 -19- ; AMATRUDA 1960 -5-). Mais, outre son caractère illogique, cette association ne peut en aucun cas prévenir le déficit corticotrope et lors de l'arrêt du traitement, le problème sera le même qu'après un traitement par corticoïdes seuls.

Les seuls moyens disponibles, pour réduire le déficit corticotrope, sont donc le maintien aux doses minimum indispensables de corticoïdes et l'emploi aussi fréquent que possible de la corticothérapie alternée.

2. ATTITUDE PRATIQUE LORS DU SEVRAGE :

A. Relance de la surrénale par l'A.C.T.H. exogène :

Cette relance est largement employée et a été pronée en particulier par THORN (1966 -298-) dans le but de restaurer trophicité et sensibilité des surrénales. Les injections d'A.C.T.H. sont effectuées en fin de traitement et la corticothérapie n'est arrêtée que lorsque la relance est effective. Les injections d'A.C.T.H. sont ensuite espacées avant d'être interrompues.

Cette technique permet effectivement de restaurer l'activité surrénalienne lorsqu'elle est diminuée ou nulle (ENGELMAN 1953 -92- ; MIROUZE 1963 -204- ; SANDBERG 1957 -67- ; MURIE 1973 -217-), la dose totale d'A.C.T.H. nécessaire étant proportionnelle à la dose totale de corticoïdes reçus pour MURIE. Il est exceptionnel, si l'on répète suffisamment les stimulations, que la reprise d'activité de la surrénale soit nulle ou très faible (cas de M. LU..., M. VAU.., 2 cas sur 37 de MURIE, 2 cas de MIROUZE). Dans l'immense majorité des cas, on obtient très rapidement une sécrétion physiologique, voire même très excessive.

Sujet	*Hypothalamus*	*Hypophyse*	*Taille de la C. surrénale*	*Réponse à l'ACTH*
Normal	Production C.R.F. normale	Production d'A.C.T.H. normale	Normale	Normale
Normal + stress	C.R.F. ↗	A.C.T.H. ↗	Normale puis ↗ sur stress répétés	Normale puis ↗ sur stress répétés
Sous corticothérapie	C.R.F. ↘	A.C.T.H. ↘	↘	↘
Sous corticothérapie + stress	C.R.F. ↗	A.C.T.H. ↗	↘ puis normalisée si stress répétés	↘ puis normalisée si stress répétés
Atrophie surrénalienne après corticothérapie	C.R.F. ↘	A.C.T.H. ↘	↘	↘
Atrophie surrénalienne + 10j d'A.C.T.H.	↘	↘	Normale ou ↗	↗
10 j après arrêt de l'A.C.T.H.	↘	↘	↘	↘

- EFFET DU STRESS, DE LA CORTICOTHERAPIE ET DE L'A.C.T.H. SUR C.R.F., A.C.T.H., TAILLE SURRENALIENNE ET REPONSE A L'A.C.T.H. -

d'après NELSON (1972 -218-)

Mais le problème de l'inertie corticotrope n'est pas résolu. Certes, cette relance permet à MURIE d'obtenir des tests à la métopirone normaux, mais au prix d'une hypersensibilité majeure des surrénales à l'A.C.T.H. et la réponse à la métopirone est des plus modeste à côté de celle à l'A.C.T.H. Il est probable que, s'il avait suivi l'évolution de ce test après arrêt de l'A.C.T.H., il aurait vu réapparaître une réponse pathologique témoignant de la persistance du déficit corticotrope. Le cas de Mme M... est très voisin. DONALD et ESPINER (1975 -88-) ont montré que la relance de la surrénale après corticothérapie réduisait la quantité d'A.C.T.H. sécrétée au cours de l'hypoglycémie insulinique, et que le maintien d'une faible réponse du cortisol n'était dû qu'à la sensibilité accrûe à l'A.C.T.H. Enfin, le résultat obtenu par la relance surrénalienne est transitoire et l'arrêt des injections est suivi d'une réapparition de l'inertie (M. L..., M. VAU..., NELSON 1972 -218- ; CARREON 1960 -47- ; LIDDLE 1962 -183- ; KYLE 1957 -171-) et des mêmes risques d'accidents (M. VAU..., LU..., CL..., MIROUZE 1966 -205-). Ce retour de l'inertie surrénalienne prouve indirectement la persistance du déficit central. Le maintien de l'A.C.T.H. à des intervalles espacés évite cet eccueil mais la sécrétion spontanée de la surrénale à distance de l'injection reste faible (M...) et des signes évocateurs d'insuffisance surrénalienne apparaissent (LU..., CL..., DUG...) et le problème du déficit corticotrope n'est pas résolu.

Au total, à notre sens, le seul intérêt de cette relance est de prouver le caractère réversible de l'insuffisance périphérique lorsque la première stimulation réalisée par un test de Thorn n'obtient qu'une réponse nulle ou très faible.

B. Comment résoudre le problème du déficit corticotrope ?

a) Abstention de toute thérapeutique :

Le seul stimulus physiologique de la synthèse et de la sécrétion des C.R.F. et de l'A.C.T.H. est l'existence d'une cortisolémie basse. Théoriquement donc, le meilleur traitement du déficit corticotrope post corticothérapie est l'abstention de toute couverture cortisonique. Le problème est de savoir si cette attitude n'est pas exempte de risque.

Un tel sevrage a été réalisé dans les observations de HEL., DAV..., AL..., BIL..., PI..., COL... et DEL... . BOM... et BON... ont arrêté brutalement d'eux-mêmes l'un la prise de Medrol, l'autre une couverture cortisonique. BIL... n'a pas eu d'exploration avant le sevrage, BOM..., BON..., HEL..avaient un déficit corticotrope et une surrénale sensible à l'A.C.T.H., DEL... une métopirone presque normale, DAV... une métopirone normale, PI... et COL... répondaient à l'A.C.T.H. et leur métopirone n'a pas été vérifiée.

Sur neuf malades, il y a eu deux accidents d'insuffisance surrénale grave (AL... et BON...). BIL... a été asthénique et hypotendu avec un test à l'eau pathologique pendant un mois, l'exploration réalisée six semaines après le sevrage était physiologique en dehors d'une réponse insuffisante à l'hypoglycémie. Le sevrage des six autres malades s'est fait sans incident mais il n'a pas été possible de vérifier la normalisation du test à la métopirone. On sait seulement que trois mois après son sevrage BOM... avait un test à l'eau normal.

Il faut souligner que les six sevrages sans incident correspondent à cinq tests de Thorn initiaux pratiquement normaux et un modérément altéré et que les deux accidents d'insuffisance surrénale correspondent l'un à une inertie périphérique profonde, l'autre à une surrénale sensible à l'A.C.T.H., mais testé six mois auparavant et uniquement sur le cortisol plasmatique.

Cette abstention de toute thérapeutique fait donc courir un risque non négligeable d'accidents, et peu acceptable même si le malade est averti et instruit de la conduite à tenir. Une telle attitude ne paraît concevable que lorsque la corticothérapie a été de faible durée ou lorsque les explorations montrent que l'inertie est nulle (métopirone normale) ou peu importante et probablement de faible durée (THORN satisfaisant éliminant l'inertie périphérique et métopirone presque normale ou pathologique en admettant alors que l'absence d'inertie périphérique majeure permet de préjuger du fait que la sécrétion d'A.C.T.H. n'a été qu'incomplètement inhibée).

b) Emploi de la métopirone :

Cet emploi a été proposé dans le but d'accélérer la reprise de la sécrétion d'A.C.T.H. en abaissant au maximum la cortisolémie (DE MAULDE 1967 -84-). Cette thérapeutique est peu employée et paraît soit inutile si la cortisolémie est déjà effondrée, soit discutable car augmentant le risque d'accidents en supprimant la faible sécrétion persistante (test à la métopirone de L... très mal supporté).

c) Corticothérapie substitutive à dose dégressive :

L'abstention thérapeutique totale expose à un risque non négligeable d'insuffisance surrénalienne en particulier lorsqu'il existe une inertie surrénalienne majeure. La relance par l'A.C.T.H. ne résoud pas le problème de façon satisfaisante du fait que la persistance du déficit central et du caractère éphémère du fonctionnement surrénalien obtenu. Il est donc justifié de donner une couverture cortisonique à ces malades, en particulier lors d'un stress, en attendant la normalisation de l'axe hypothalamo-hypphyso-surrénalien. Deux questions se posent : la première est de savoir si cette couverture ne va pas empêcher la reprise de l'activité corticotrope, et l'autre est de déterminer quand l'axe hypothalamo hypophyso-surrénalien est redevenu normal et donc quand on peut arrêter la couverture cortisonique. Pour répondre à ces questions, cinq malades ont été mis au protocole suivant : après avoir baissé la corticothérapie et fait une exploration surrénalienne, les malades sont mis à 15 mg de cortisone par jour, répartis en une prise à 8 h, une prise à 12 h et une prise à 19 h, ce qui correspond à la limite inférieure du taux de sécrétion du cortisol, et cette couverture est diminuée progressivement. Le principe est de laisser ces malades en sous-dosage permanent en baissant les doses de cortisone chaque fois que la sécrétion endogène restaurée, jointe à l'apport exogène, permet de couvrir totalement les besoins du malade. L'élément de surveillance choisi a été le test à l'eau, en raison de sa simplicité et de sa facilité de réalisation. Chaque fois que ce test est normal, le malade supprime 5 mg de cortisone en enlevant d'abord sa prise du soir, puis celle de midi, enfin celle du matin. Un deuxième bilan surrénalien est alors réalisé. En cas de stress au cours de cette période, des malades sont traités comme des addisoniens. Ainsi ces malades doivent être à l'abri des accidents d'insuffisance surrénalienne sans que la récupération hypothalamo-hypophyso-surrénalienne soit

entravée du fait, d'une part, du sous-dosage permanent, d'autre part, du caractère incomplet dans le nycthémère de la couverture.

Sur les cinq malades qui ont pu être mis à ce protocole (BAN..., BUJ..., BER..., ROL... et BON...), deux ont pu être sevrés totalement. Sur les trois échecs, l'un est dû à l'abandon du traitement par le malade, abandon qui a entraîné une insuffisance surrénale (BON...). Le sevrage a été repris chez cette malade mais ne pourra être poursuivi qu'après une intervention chirurgicale nécessitée par la polyarthrite rhumatoïde. Le deuxième échec est dû au peu de discipline de la malade (BER...) très dépressive et psychologiquement très attachée à sa prednisone qu'elle reprenait semi-clandestinement, sans qu'il y ait de signe objectif d'évolution de la polyarthrite rhumatoïde. Le troisième échec (RO...) est dû à une poussée de la polyarthrite rhumatoïde un mois après la mise à la cortisone.

Sur les deux sevrages réussis, l'un a été rapide et aisé en deux mois (BAN...) avec normalisation de la métopirone, alors que curieusement la réponse à l'hypoglycémie était meilleure avant le sevrage. L'autre a été plus long et difficile et l'exploration après sevrage, si elle montre une indiscutable amélioration (réapparition du cycle, amélioration du Thorn), reste très pathologique (réponse très faible à la métopirone et à l'hypoglycémie). Il a fallu encore trois mois pour que l'hypoglycémie soit normale et six mois pour que la métopirone soit strictement physiologique.

Plusieurs points sont à noter :

- le sevrage facile correspond à un test de Thorn initial physiologique, le sevrage difficile à un test très altéré, ce qui va dans le sens d'une valeur pronostique de ce test ;
- l'hypoglycémie est moins altérée et se normalise avant la métopirone ;
- la réapparition du cycle précède la normalisation de la métopirone, argument en faveur de l'indépendance des centres responsables du rythme et du rétro-contrôle ; cette dissociation entre normalisation du cycle et des tests H-H-surrénaliens s'observe également dans l'évolution post opératoire des adénomes cortico-surrénaliens (KRIEGER 1974 -169-) ;
- les dosages d'A.C.T.H. ne permettent pas de mettre en évidence de période d'hypersécrétion contrastant avec un taux bas de cortisol et témoignant de l'existence de l'inertie périphérique alors que la fonction corticotrope est normalisée. La récupération de ces deux fonctions semble donc peu décalée dans le temps ;
- le critère de surveillance choisi (test à l'eau) est insuffisant puisque BUJ... avait un test à l'eau normal avec une réponse à la métopirone et à l'hypoglycémie très perturbée. Il faut donc ajouter un autre test pour pouvoir affirmer le retour à l'intégrité de l'axe hypothalamo hypophyso-surrénalien. Réaliser périodiquement test à la métopirone et hypoglycémie insulinique constituerait un protocole très lourd. L'attitude proposée par BINNY (1976 -26-) est plus simple et économique et paraît logique : arrêt de l'apport quotidien de cortisone lorsque la cortisolémie spontanée à 8 h est physiologique (supérieure ou égale à 10 µg/100 ml) témoignant d'une sécrétion de base satisfaisante. La supplémentation lors d'un stress est poursuivie jusqu'à ce que la réponse de la surrénale à l'A.C.T.H. exogène soit strictement normale, puisque la normalisation de cette réponse témoigne de l'existence d'une fonction corticotrope normale, et que chronologiquement la récupération de la réponse au stress, lorsqu'elle était altérée, paraît précoce, avant celle du test à la métopirone.

L'adoption de ces critères supplémentaires aurait conduit à prolonger la couverture de BAN... alors que sa réponse à la métopirone était déjà normalisée, et celle de BUJ... jusqu'à son troisième bilan. L'apport lors d'un stress aurait été conservé pour BUJ... au-delà de ce troisième bilan alors que sa réponse à l'hypoglycémie était déjà satisfaisante. L'emploi de ce protocole aurait conduit à donner une couverture cortisonique temporaire à H..., PI..., COL..., DEL... et BOM... sevrés sans incident, mais aussi à BIL... et ALC... et aurait évité leur manifestation d'insuffisance surrénale. Inversement, DAV... aurait été sevré plus tôt. Une telle réflexion à postériori est bien entendue très criticable mais l'emploi de ces critères paraît assurer une excellente sécurité aux malades au cours du sevrage, ne laissant persister que le risque de rechute de l'affection ayant justifié la corticothérapie.

Au total, le protocole de sevrage d'une corticothérapie au long cours proposé est le suivant :

- réduction des doses jusqu'à 7,5 mg de prednisone ou d'équivalent en surveillant l'évolution clinique de la maladie sous-jacente et en augmentant cette corticothérapie si une poussée inflammatoire apparaît. La baisse progressive de la corticothérapie n'est reprise que lorsque cette poussée inflammatoire est jugulée ;
- bilan initial fait à 7,5 mg de Prednisone et comprenant cortisolémie à 0,8 h et test à l'A.C.T.H. :
  - si le cortisol est supérieur ou égal à 10 µg/100 ml et la réponse normale à l'A.C.T.H., le sevrage immédiat est possible ; on baisse rapidement la corticothérapie qui est arrêtée en quelques jours en l'absence de rechute clinique. Le malade est instruit de la conduite à tenir en cas d'un éventuel accident d'insuffisance surrénale ;
  - si le cortisol est supérieur à 10 µg/100 ml et la réponse à l'A.C.T.H. altérée, on arrête rapidement la corticothérapie mais en assurant une couverture cortisonique systématique lors d'un stress jusqu'à ce que la réponse à l'A.C.T.H. vérifiée tous les mois soit normale ;
  - si le cortisol est inférieur à 10 µg/100 ml, le malade est mis à 15 mg de cortisone en trois prises par jour. Il fait tous les quinze jours un test à l'eau et baisse sa cortisone de 5 mg chaque fois que ce test est normal. Pendant cette période, la dose de cortisone est systématiquement doublée dans un stress. Lorsque le test à l'eau sous 5 mg de cortisone est normal, le malade arrête la prise de cortisone et revient pour un deuxième bilan ;
- deuxième bilan :
  - si, en l'absence de toute cortisone, la cortisolémie à 08 h est physiologique et la réponse à l'A.C.T.H. normale, on arrête tout traitement ;
  - si la cortisolémie est redevenue normale, mais la réponse à l'A.C.T.H. toujours altérée, on conserve la couverture dans des stress et on pratique le test à l'A.C.T.H. tous les mois ;
  - si la cortisolémie est anormale, on poursuit les 5 mg de cortisone et on revoit le malade tous les mois pour pratiquer cortisolémie à 8 h et test à l'A.C.T.H. jusqu'à normalisation de ces deux examens.

- SEVRAGE APRES RELANCE DE LA SURRENALE PAR L'A.C.T.H. -

	Dose de corticoïde ou durée du Cushing	Résultat de la relance	Signe d'ins. surré. entre les injections		Retour de l'inertie à l'arrêt	Insuffi. Sur. à l'arrêt
			Clinique	Biologique		
LU...	Cushing 18 mois	médiocre	oui	oui	oui	oui - échec
M....	Cushing 11 ans	bon	modéré	oui	non testé	non - succès
Cl...	Cushing 22 mois	bon	oui	oui	non testé, def.cent.	oui - sevrage difficile
VAU..	Corticoth. 20 g.	médiocre	oui	oui	oui	oui - échec
DUG..	Corticoth. 50 g.	bon	oui	oui	non testé	oui - échec + asthme

- SEVRAGE PAR ARRET DU TRAITEMENT -

	Dose de corticoïde reçue	Tests avant le sevrage		Tests après le sevrage	Ins. Surré.	Rechute de la maladie
		Thorn	Métopirone			
H....	62 g.	médiocre	négative	-	non	non
PI...	58 g.	médiocre	-	-	non	modérée
AL...	32 g.	nul	-	-	oui	tjs traitée - oui
BIL..	40 g.	-	-	physiologiques	modérée transitoire	non
COL..	2 g.	médiocre	-	-	non	non
DEL..	18,25 g.	normal	médiocre	-	non	non
BOM..	30 g.	normal	négative	Robinson norm.	non	non
DAV..	7,44 g.	normal	normale	-	non	-
BON..	12,5 g.	normal sur cortisolémie	négative	-	oui	sous cortisone P.R.sévère

- PASSAGE A LA CORTISONE A DOSE DEGRESSIVE -

	Dose de corticoïde reçue	Tests avant le sevrage		Sevrage	Cause de l'échec	Tests après sevrage	
		Thorn	Métopirone			Thorn	Métopirone
BAN...	8,66 g.	normal	négative	oui	-	normal	normale
ROL...	3,5 g.	médiocre	négative	non	rechute P. R.	-	-
BER...	19,5 g.	normal	négative	non	dépendance psy.	-	-
BUJ...	32 g.	médiocre	négative	oui	-	normal	normale
BON...*	12,5 g.	positif	négative	en cours repris	PR évolutive - abandon spontané du traitement INS. SUR.	-	-

	RELANCE	ARRET	CORT.DEG.
TOTAL : tentatives de sevrage : 19*	5	9*	5*
succès : 11	2	7	2
échecs : 7	3	2	2 + 1 en cours

Cause des échecs : Ins. Sur. 5 → 3 Rechute 4 Dépend.psy. 1

* BON... comptée deux fois

- C O N C L U S I O N S -

Une corticothérapie entraîne une mise au repos de la sécrétion d'A.C.T.H. et de cortisol alors que la sécrétion d'aldostérone est respectée. Cette mise au repos se double, si le traitement est prolongé, d'une inertie corticotrope et surrénalienne. Cette inertie est réversible à l'arrêt du traitement, la reprise de la fonction corticotrope conditionnant celle de la fonction surrénalienne. L'existence, l'importance et la durée de l'inertie sont fonction de :

. la dose journalière de corticoïde, 7,5 mg/j de prednisone ou d'équivalent étant la dose à partir de laquelle le risque paraît important ;

. la durée du traitement : le risque est important à partir d'un an ;

. la dose totale de corticoïde reçue qui semble le meilleur critère : l'inertie est peu probable au-dessous de 5 g., pratiquement certaine au dessus de 15 g. ;

. la chronologie de la prise des corticoïdes : l'emploi de la corticothérapie à jour alterné réduit considérablement le risque ;

. l'emploi de l'A.C.T.H. : associé aux corticoïdes, il n'apporte aucun bénéfice, employé seul, il parait avoir un retentissement moindre sur le fonctionnement hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Exception faite de ce traitement par l'A.C.T.H., le test le plus utile pour apprécier l'existence et l'importance de l'inertie est le test de Thorn.

Au cours du traitement, l'incapacité de répondre à un stress peut déclencher une insuffisance surrénale aiguë et justifie de considérer ces malades comme des insuffisants surrénaliens, en particulier lors d'une intervention chirurgicale.

L'arrêt du traitement expose le malade à un triple risque :

. rechute de la maladie ayant nécessité la corticothérapie,

. syndrome dit du "sevrage" dont les symptomes sont proches de ceux de l'insuffisance surrénalienne mais qui peut survenir en l'absence de signes objectifs de déficit surrénalien. La part entre carence cortisolique vraie et corticodépendance psychique peut être difficile à faire en l'absence d'explorations biologiques,

. accidents autentiques d'insuffisance surrénalienne spontanée ou déclenchée par un stress. Ce risque apparait dès que la dose de corticoïdes est abaissée au dessous de 7,5 mg/g de prednisone.

Chacune de ces manifestations peut imposer la reprise du traitement.

Le problème de l'inertie ne peut être résolu de façon satisfaisante par la relance de la surrénale par l'A.C.T.H. qui laisse persister le déficit corticotrope qui se démasque à l'arrêt des injections d'A.C.T.H. La suppression de tout corticoïde, afin de relancer au maximum la fonction corticotrope, expose à un risque non négligeable d'insuffisance surrénalienne durant le délai nécessaire à la normalisation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. La mise, à titre substitutif, à un traitement cortisonique abaissé ensuite progressivement en fonction des résultats des explorations surrénaliennes n'empêche pas la récupération surrénalienne et paraît assurer le maximum de sécurité.

Le Président de la thèse :

Pr. G. NOEL

Le Directeur de l'U.E.R.
GRANGE-BLANCHE

Pr. B. SALLE

Vu et permis d'imprimer,

LYON, le 1er juin 1978

Le Président de l'Université Claude Bernard : Pr. D. GERMAIN

- B I B L I O G R A P H I E -

1. ACKERMAN G.L. - NOLAN C.M.
Adrenocortical responsiveness after alternate day corticosteroid therapy.
New Eng. J. Med. 1968, 278, 405-409

2. ADAMS D.A. - GOLD E.M. - GONICK H.C. - MAKWELL M.H.
Adrenocortical function during intermittent corticosteroid therapy.
Ann. Intern. Med. 1966, 64, 542-547

3. AGUILERA G. - MARUSIC E.T.
Role of the renin-angiotensin system in the biosynthesis of aldosterone.
Endocrinology, 1971, 89, 1524-1529

4. AKOUN G. - VACHON J. - MOON N. - BROCAR H.
La prescription à jour alterné des corticoïdes au long cours.
Sem. Hop. Paris, 1968, 51, 3141-3150

5. AMATRUDA T.T. - HOLLINGSWORTH M.- D'ESOPO N.D. - UPTON T. - BONDY H.
A study of the mechanism of the steroid withdrawal syndrom. Evidence for integrity of the hypothalamo pituitary adrenal axis.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1960, 20, 339-354

6. AMATRUDA T.T. - HORST M.M. - D'ESOPO N.D.
Certain endocrine and metabolic facets of the steroid withdrawal syndrom.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1965, 25, 1207-1217

7. ANGELI A.G. - BOCCUZI R. - FRAJRIA D. - DISBOCCI M. - CERESA F.
Early variations of plasma cortisol after pulse intravenous injection of dibutyryl cyclic 3'5' AMP in normal subjects.
Acta Endocrinol., 1973, 72, 753-761

8. ARBESMAN E.C. - BONSTEIN H.S. - REISMAN R.E.
Dexamethasone aerosol therapy for bronchial asthma.
J. Allergy, 1963, 34, 354-358

9. ARIMURA A. - BOWERS C.Y. - SCHALLY A.V. - SAITO N. - MILLER M.C.
Effect of CRF, dexamethasone and actinomycine D on the release of ACTH from rat pituitary in vivo and in vitro.
Endocrinology 1969, 85, 300-311

10. AUBERT P. - LAINEE J. - DURON F.
Les insuffisances surrénales par déficit corticotrope isolé.
La Nouv. Pres. Med. 1976, 5, 2227-2229

11. BACON P.A. - MYLES A.B. - BEARDWELL L.G. - DALY J.R. - SAVAGE O.
Corticosteroid withdrawal in rhumatoid arthritis.
Lancet 1966, 2, 935-937

12. BACON P.A. - DALY J.R. - MYLES A.B. - SAVAGE O.
Hypothalamo-pituitary adrenal function in patients on long term adrenocorticotrophin therapy.
Ann. Rhum. Disease 1968, 27, 7-13

13. BATZENSCHLARGER A. - WEILL-BOUSSON M. - FIEVEZ M.
Atrophies surrénaliennes. Etude anatomo-clinique de 63 observations.
Sem. Hop. Paris, 1965, 41, 173-191

14. BAUMAN K. - MULLER J.
Effect of hypophysectomy with or without ACTH maintenance therapy on the final steps of aldosterone biosynthesis in the rat.
Acta Endocrinol. 1974, 76, 102-116

15. BAUMBER J.S. - DAVIS J.O. - JOHNSON J.A. - WITTY R.I.
Increased adrenocortical potassium in association with increased biosynthesis of aldosterone.
Amer. J. Physiol. 1971, 220, 1094-1099

16. BAYLISS R.I.S.
Surgical collapse during or after corticosteroid therapy.
Brit. Med. J. 1958, 2, 935-936

17. BENRAAD T.J. - KLOPPENBORG C.
Plasma renin activity and aldosterone secretory rate in man during chronic ACTH administration.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1970, 31, 581-583

18. BENNET W.A.
Histopathologic changes in the adrenal and anterior hypophysis in patients treated with cortisone.
J. Bone Jt. Surg. 1954, 36, 1, 867-874

19. BERTRAND J. - MAITREPIERRE J. - LORAS B.
Etude de la réponse surrénalienne à l'ACTH après traitement prolongé par la deltacortisone associée ou non à l'ACTH retard ou à la testostérone.
Rev. Franc. Etude Clin. Biol. 1960, 7, 684-690

20. BIBERCKMAN H.A. - ITKIN S.E.
Aerosol steroid therapy and chronic bronchial asthma.
J. Amer. Med. Ass. 1963, 184, 533-538

21. BIGLIERI E.G. - SLATON P.E. - SILEM W.S. - GALANTE M. - FORSHAM P.H.
Postoperative studies of adrenal function in primary aldosteronism.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1966, 26, 553-558

22. BIGLIERI E.G. - HERRON M.A. - BROST N.
17 hydroxylation deficiency in man.
J. Clin. Invest. 1966, 45, 1946-1954

23. BIGLIERI E.G. - SLATON P.E. - SCHAMBELAN M. - KRONFIELD S.J.
Hypermineralocorticoidism.
Amer. J. Med. 1968, 45, 170-175

24. BIGLIERI E.G. - SCHAMBELAN M. - SLATON P.E.
Effects of adrenocorticotropin on deoxycorticosterone, Corticosterone and aldosterone excretion.
J. Clin. Endocrinol. Métab. 1969, 29, 1090-1101

25. BIGLIERI E.G.
Excerpta Med. Intern. Cong. Series 1969, 184, 638

26. BINY R.L.
Withdrawal from gluco-corticoid therapy.
New Engl. J. Med. 1976, 295, 30-32

27. BLACK W.C. - CRAMPTON R.S. - WILTON S.G.
Inhibitory effect of hydrocortisone and analogues on adrenocortical secretion in dogs.
Amer.J. Phys. 1961, 201, 1057

28. BLEDSOE T. - ISLAND R.P. - LIDDLE G.W.
Studies of the mechanism through which sodium depletion increases aldosterone biosynthesis in man.
J. Clin. Invest. 1966, 45, 524-530

29. BLOCH-MICHEL H. - GORINS A. - THEVENET M. - KANOVITCH B.
Appréciation de l'activité du couple hypophyso-surrénalien au cours de la corticothérapie pour maladies rhumatismales.
Ann. Endocrinol. 1966, 27, 75-84

30. BLOCH-MICHEL H. - GORINS A. - THEVENET M.
L'activité hypothalamo-hypophyso-surrénalienne sous corticothérapie, étude comparée des tests à l'ACTH, au synacthène, métopirone, lysine vasopressine et pyrogène.
Ann. Endocrinol. 1969, 30, 470-479

31. BOYD J.E. - MULROW P.J.
Intracellular potassium : the regulation of aldosterone production.
J. Clin. Invest. 1972, 51, Abstracts 13a.

32. BRANSOME E.D.
Regulation of adrenal growth. Differences in the effects of ACTH in normal and dexamethasone suppressed. Guinea pigs.
Endrocrinology 1968, 83, 956-974,

33. BRECER A. - TABACCHI M. - PYUNG H.Y. - CHOBAANIAN A.V.
Angiotensin binding to rat adrenal capsular cells suspension.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 1973, 54, 1511-1517

34. BROCKBANK W. - PENGELLY C.A.R.
Chronic asthma treated with powder inhalation of hydrocortisone and prednisolone.
Lancet 1958, 1, 187-188

35. BROWN R.D. - STROTT C.A.
Plasma desoxycorticosterone in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1971, 32, 744-750

36. BROWN R.D. - STROTT C.A. - LIDDLE G.W.
Site of stimulation of aldosterone biosynthesis by angiotensin and potassium.
J. Clin. Invest. 1972, 51, 1413-1418

37. BROWN W.M. - STOREY G. - GEODGE W.A.S.
Beclomethasone di-propionate : a new aerosol for the treatment of allergic asthma.
Brit. Med. J. 1972, 1, 585-588

38. BRUNNER R.H. - BAER L. - SEALEY J.E. - LEDINGUAM J.G. - LARAGH J.H.
The influence of potassium administration and of potassium deprivation on plasma renin in normal and hypertensive subjects.
J. Clin. Invest. 1970, 49, 2128-2138

39. BUCKINGHAM J.C. - HODGES J.R.
Functionnal activity of the hypothalamo pituitary complex in the rat after betamethasone treatment.
J. Endoc. 1977, 74, 297-302

40. BURDEN J. - HILLHOUSE E.W. - IRONMONGER R. - JONES M.T.
ACTH inhibite. Serotonin-induced CRF release.
J. Endocrinol. 1975, 67, 45

41. CATER D. - STACK-DUNNE M.P.
The histological changes in the adrenal of the hypophysectomized rat after treatment with pituirary preparations.
J. Pathol. Bacteriol. 1953, 66, 119-133

42. CATER D.B. - STACK-DUNNE M.P.
The effect of GH and corticotrophin upon the adrenal weight and adrenocortical mitotic activity in the hypophysectomized rat.
J. Endocrinol. 1955, 12, 174-184

43. CAMERON S.J. - COOPER E.J. - CRUMPTON G.K. - HORRE M.U.
Substitution of beclamethasone dipropianate aerosol for oral prednisone in the treatment of chronic asthma.
Brit. Med. J. 1973, 4, 205-207

44. CAMPBELL I.A.
Inhaled corticosteroids compared with oral prednisone in patients starting long term corticosteroid therapy for asthma.
Lancet 1975, 2, 469-473

45. CANNON P.J. - AMES R.P. - LARAGH J.H.
Relation between potassium balance and aldosterone secretion in normal subjects and in patients with hypertension or renal tubular disease.
J. Clin. Invest. 1966, 45, 865-879

46. CARR R.D. - WIELAND R.G.
Adrenocortical suppression with topical flumethasone.
Arch. Derm. 1967, 96, 269-272

47. CARREON C.G. - CONARY J.J. - MEYER R.J. - KYLE L.H.
Adrenocortical function after long term corticoid therapy.
J. Lab. Clin. Med. 1960, 56, 235-244

48. CARTER M.E. - JAMES V.H.T.
Pituitary-adrenal response to surgical stress in patients receiving corticotrophin treatment.
Lancet 1970, 1, 328-330

49. CAVAGNINI F. - PANERA A.E. - VALENTINI F. - BULCHERONI P. - DERACCHI M. and PINJO M.
Inhibition of ACTH response to oral and intravenous metyrapone by antiserotoninergic treatment in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1975, 41, 143-148

50. CENAC A. - LONDON A. - MENARD J. - CORVOL P.
Actions du furosemide et de l'ACTH sur l'activité rénine, l'aldostérone et le cortisol plasmatique chez le sujet normal.
Ann. Endocrinol. 1975, 36, 153-162

51. CERESA F. - ANGELI A. - BOCLUZI G. - MOLINO G.
Once a day neurally stimulated and basal ACTH secretion phases in man and their responses to corticoid inhibition.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1969, 29, 1074-1082

52. CHALENDARD D.
Le test à la métopirone en endocrinologie.
Thèse Médecine, Lyon 1970

53. CHALENDARD D. - ORGIAZZI J. - TOURNIAIRE J. - MALLEIN R.
Les limites du test à la lysine vaso pressine.
Lyon Méd. 1972, 227, 1211-1215

54. CHAMPION P.K.
Cushing syndrome secondary to abuse of dexamethasone nasal spray.
Arch. Intern. Med. 1974, 139, 750-751

55. CHEVALLIER J. - DELAVILLE G.
L'élimination des 17 cétostéroïdes et des 17-hydroxystéroïdes urinaires au cours de divers types de traitement cortisonique et son évolution dans le RAA après arrêt du traitement hormonal.
Rev. Rhum. 1964, 31, 725-730

56. CHOO-KANG U.F.J. - COOPER E.J. - TRIBE A.E. - GRANT I.W.B.
Beclomethasone dipropionate inhalation in the treatment of airways obstruction.
Brit. J. of Disease of the Chest. 1972, 66, 101-104

57. CLARK T.J.H.
Effect of beclomethasone dipropionate by aerosol in patients with asthma.
Lancet 1972, 2, 1961-1963

58. CLAVEL R. - GUILHAUPIS G. - GUENDON R. - MICHEL F.B.
Beclométhasone dipropionate en aérosol en pathologie respiratoire.
Gaz. Med. 1976, 83, 2123-2128

59. CLAYMAN M. - TSANG D. - JOHNSTONE R.M.
ACTH, corticosteroid and inhibition of protein synthesis.
Endocrinology 1970, 86, 931-934

60. CLAYTON G.W. - LIBRIK L. - HORAN A. - SUSSMAN L.
Effect of corticosteroid administration on vasopressin induced adrenocorticotropin release in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1965, 25, 1156-1162

61. COLBY H.D. - CAFFREY J.L. - KITAY J.I.
Interaction of growth hormone and ACTH in the regulation of adrenocorticol secretion in rats.
Endocrinology 1973, 93, 188-192

62. COLLINS J.V. - CLARK T.J.H. - BROWN D. - TOWNSEND J.
The use of corticosteroid in the treatment of acute asthma.
Quart. J. Med. 1975, 44, 259-273

63. COMBOURIEU M. - BINOUX M. - FIDELLE J. - PHAM-HOU-TRONG M.T. - GIRARD D.F. MOZZICONACCI P.
Retentissement des traitements par les corticoïdes sur la fonction hypophyso-surrénale.
Ann. Pédiatr. 1968, 15, 359-366

64. CORVOL P. - OBLIN M.E. - DECOOLE P. - FRESSINAND Ph. - MENAUD J.
Effects of acute potassium loading on plasma renin and on urinary aldosterone in rat.
Endocrinology 1977, 100, 1008-1013

65. COSTE F. - DELBARRE F. - BASSET G.
Recherches sur l'atrophie surrénalienne provoquée par les hormones anti-inflammatoires.
In. Rhumatisme 5e série, 1957, Expansion Ed. Paris

66. COSTE F. - BOURREL M. - DELBARE G.
Effets secondaires des corticoïdes exogènes sur l'axe hypophyso-surrénalien.
Path. Biol. 1962, 10, 397-416

67. COSTELLO J.F. - CLARK T.U.H.
Response of patients receiving high dose beclomethosane dipropionate.
Thorax 1974, 29, 571-573

68. CRABBE A. - MEAKINS J.W.
La fonction cortico-surrénale après traitement prolongé aux corticoïdes.
Ann. Endocrinol. 1961, 23, 576-581

69. CROOKES A.C.A.
A change in the basophil cells of the pituitary gland commun to conditions which exhibit the syndrome attributed to basophil adenoma.
J. Path. Bact. 1935, 41, 339-349

70. DALAKOS T.G. - ELIAS A.N. - ANDERSON G.D. - STREETEN D.H.P. - SCHROEDER E.T.
Evidence for on angiotensinogenic mechonism of the hypertension of Cushing's syndrome.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1978, 46, 114-118

71. DALLMAN M.F. - JONES M.T.
Corticosteroid feed-back control of stress induced ACTH secretion
Brain-pituitary-adrenal interrelationships. p.176-196
Ed. by A.BRADIS, E.S.REDGATE, A.BAREL, S.HARGER

72. DALY J.R. - GLASS D.
Corticosteroid and GH response to hypoglycemia in patients on long term treatment with corticotropin.
Lancet 1971, 1, 476-477

73. DALY J.R. - FLETCHER M.R. - GLASS D. - CHAMBERS D.J. - BITTENSKY L. - CHAYEN J.
Comparison of effets of long term corticotropin and corticosteroid treatment on responses of plasma GH, ACTH and corticosteroid to hypoglycemia.
Brit. Med. J. 1974, 2, 521-524

74. DANOWSKI T.S. - BONESSI J.V. - SABEH G. - SUTTON R.D. - WEBSTER M.W. - SARVER M.E.
Probabilities of pituitary-adrenal responsiveness after steroid therapy.
Ann. Intern. Méd. 1964, 61, 11-26

75. DAVID-CHAUSSE M. - LAPORTE G.
Résultats du sevrage cortisonique dans 58 cas de P.R.
Rev. Rhum. 1968, 35, 429-443

76. DAVIDSON J.M. - FELDMAN S.
Cerebral involument in the inhibition of ACTH secretionby hydrocortisone.
Endocrinology 1963, 72, 936-946

77. DAVIDSON J.M. - FELDMAN S.
Effects of extra-hypothalamic dexamathasone implants on the pituitary adrenal systeme.
Acta Endocrinol. 1967, 55, 240-246

78. DAVIDSON J.M. - JONES L.E. - LEVINE S.
Feed-back regulation of adrenocorticotropin secretion in "basal" and "stress" conditions : acute and chronic effects to intra-hypothalamic corticoid implantation.
Endocrinology 1968, 82, 655-663

79. DAVIES J.O. - BAHN R.L. - YANKOPOULOS N.A. - KILMAN B. - PETERSON R.E.
Acute effects of hypophysectomy and diencephalic lesions on aldosterone secretion.
Amer. J. Physiol. 1959, 197, 380

80. DAVIES J.O.
The control of renin release.
Amer. J. Med. 1973, 55, 333-350

81. DEAR W.E. - GUILLEMIN R.
Adrenal sensitivity to ACTH as a function of time after hypothalamic lesions and after hypophysectomy.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1960, 103, 356-358

82. DE ANDRADE J.R.
Pituitary-adrenocortical reserve during corticosteroid therapy : a report on the metopyrapone test in ten patients taking long continued small doses.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1964, 24, 261-262

83. DE KLOET R. - WALLACH O. - Mac EWEN B.S.
Differences in corticosterone and dexamethasone binding to rat brain and pituitary.
Endocrinology, 1975, 96, 598-609

84. DE MAULDE F.
Le procès des corticoïdes en rhumatologie. Nouvelles méthodes de sevrage.
Thèse Médecine, Toulouse 1967

85. DI RAIMONDO V.C. - FORSHAM P.H.
Some clinical implications of spontaneous diurnal variations in adrenal secretory activity.
Am. J. Med. 1956, 21, 321-323

86. DLUHY R.G. - AXELROD L. - UNDERWOOD R.H. - WILLIAMS G.H.
Studies of the control of plasma aldosterone concentration in normal man. I. Effect of dietary potassium and acute potassium infusion.
J. Clin. Invest. 1972, 51, 1950-1957

87. DLUHY R.G. - HIMATHONGKAM T. - GREENFIELD M.
Rapid ACTH test with plasma aldosterone levels.
Ann. Int. Med. 1974, 80, 693-696

88. DONALD R.A. - ESPINER E.D.
The plasma cortisol and corticotropin response to hypoglycemia following adrenal steroid and ACTH administration.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1975, 41, 1-6

89. DOUGHERTY T.F. - BROWN H.E. - BERLINER D.L.
Metabolism of hydrocortisone during inflammation.
Endocrinology 1958, 62, 455-562

90. DOUGLAS J. - CATT K.J.
Regulation of angiotensin II receptors in the rat adrenal cortex by dietary electrolytes.
J. Clin. Invest. 1976, 58, 834-843

91. ELB S. - JENSEN K.
Plasma cortisol levels in corticosteroid treated surgical patients.
Dan. Nord. Med. 1966, 76, 1210

92. ENGELMAN E.R. - KRUPP M.D. - JOHNSON H.R. - WELSH J.E. - WRENN H.T. - KING U.R.
Adrenol function during continuous long term therapy with cortisone.
Arch. Int. Med. 1953, 91, 1-7

93. ESTEP H.L. - ISLAND D.P. - NEY R.L. - LIDDLE G.W.
Pituitary adrenal dynamics during surgical stress.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1963, 23, 419-425

94. FAILERS C.J.
Triamcinolone acetonide aerosol for asthma. Effective replacement of systemic corticosteroid therapy.
J. Allergy Clin. Immunol. 1976, 57, 1-11

95. FARESE R.V. - REDDY N.J.
Observations on the interrelations between adrenal protein DNA and ANA during prolonged ACTH administration.
Biochem. Biophys. Acta 1963, 76, 145-148

96. FARREL G.L. - LAQUEUR G.
Reduction of pituitary content of ACTH by cortisone.
Endocrinology 1955, 56, 471-473

97. FEKETE G. - GOROG P.
The inhibitory action of natural and synthetic gluco-corticoid on adrenal steroidogenesis at the adrenal level.
J. End. 1963, 27, 123-126

98. FEKETE G. - SZEBERENYE
4e Conf. Hurg. Ther. Invest. Pharmacia 1968, 373

99. FELDMAN S. - CONFORTI N. - CHOWERS I.
Effect of partial hypothalamic deaffesentation on adrenocortical response.
Acta Endocrinol. 1972, 69, 526-530

100. FERRARI E. - BOSSOLO P.A. - VANELLI G.F. - BRASCHI A.
L'état fonctionnel de l'axe hypophyso-surrénalien après corticothérapie prolongée.
Actualités Endocrinologiques 1971 p.271. L'Expansian Ed.

101. FLEISHER D.S.
Pituitary-adrenal responsiveness after corticosteroid therapy in children with nephrosis.
J. Pediat. 1967, 70, 54-59

102. FORSHAM D.H. - THORN G.W. - FRAWLEY F.F. - WILSON L.W.
Studies on the fonctional state of the adrenal cortex during and following ACTH and cortisone therapy.
J. Clin. Invest. 1950, 29, 812-813

103. FRASER C.O. - PREUSS F.S. - BIGFORD W.D.
Adrenal atrophy and irreversible schock associated with cortisone therapy.
J. Amer. Med. Ass. 1952, 149, 1542-1543

104. FREDLUND P. - SALIMAN S. - KONDO K. - DOUGLAS J. - CATT K.J.
Aldosterone production by isolated glomerula cells, modulation of sensitivity to angiotensin II and ACTH by extracellular potassium concentration.
Endocrinology 1977, 100, 481-486

105. FREE C.A. - PALK V.S.
Adrenal steroidogenic actions of cyclic nucleotide derivative in the rat.
Endocrinology 1977, 100, 1287-1293

106. FRY L. - WIGHT D.G.D.
Plasma cortisol levels after topical use of fluocinolone acetonide.
Brit. J. Derm. 1965, 2, n° 77, 582-585

107. GADDIE J. - REID W. - SKINNER C. - PETRIE G.R. - SINCLAIR D.J.M. - PALMER K.N.V.
Aerosol beclomethasone dipropionate : a dose response study in chronic bronchial asthma.
Lancet 1973, 2, 280-281

108. GANGULY A. - MELKE W. - TYLER F.H. - WEST Ch.D.
Assessment of 11 beta hydroxylase activity with plasma corticosterone, desoxycorticosterone, cortisol and desoxycortisol : role of ACTH and angiotensin.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1977, 44, 560-568

109. GANGULY A. - CHAUBRI M. - LUETSCHER J.B. - DOWDY A.J.
Transient fall and subsequent return of high aldosterone secretion by adrenal adenoma during dexamethasone administration.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1977, 44, 775-779

110. GANONG W.F. - HUME P.M.
The effect of graded hypophysectomy on thyroid, gonadal, and adrenocortical function in the dog.
Endocrinology 1956, 59, 293-301

111. GANONG W.F. - ALPERT L.C. - LEE T.C.
ACTH and the regulation of the adrenocortical secretion.
New Engl. J. Med. 1974, 290, 1006-1011

112. GELFAND M.L.
Administration of cortisone by the aerosol method in the treatment of bronchiol asthma.
New Engl. J. Med. 1951, 245, 293-294

113. GENEST J. - BIRON P. - KOIW E. - NOWACZINSKI W. - BOUCHER R. - CHRETIEN M.
Studies of pathogenesis in human hypertension : the adrenal cortex and renal pressor mechanism.
Ann. Intern. Med. 1961, 55, 12-28

114. GLOSSMANN H. - BAUKAL A. - CATT K.J.
Cation dependance of high affinity angiotensin II binding to adrenal cortex receptor.
Science 1974, 185, 281-283

115. GOLDEN A. - BONDY P.K. - SHELDON W.H.
Pituitary basophilic hyperplasia and Crookes's hyaline changes in man after ACTH therapy.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 1950, 74, 455-458

116. GOLDER M.P. - BOYNS A.R.
Selective uptake of radioactivity by the adrenal cortex of dexomethasone treated guinea pigs after administration of 1251 labelled alpha 1-24 adrenocorticotropin.
J. Endocrinol. 1972, 53, 277-287

117. GOLDSMITH O. - SOLOMON D.H. - HORTON R.
Hypogonadism and mineralocorticoid excess. The 17 hydroxylase deficiency syndrome.
New Engl. J. Med. 1967, 277, 673-677

118. GOODYER G.G. - TURDAY J.S. - SMITH B.T.
Preliminary observations of bovine adrenal fasciculata-reticularis-cells in monolayer culture : steroidogenesis, Effets of ACTH and cyclic AMP.
Acta Endocrinol. 1976, 83, 373-385

119. GOSPODAROWICZ D. I.U.P. - HORNSBY P.J. - GILL G.N/
Control of bovine adrenal cell proliferation by fibroblast growth factor. Lack of effect of epidermal growth factor.
Endocrinology 1977, 100, 1080-1089

120. GOUTTE R.
Pharmacologie des corticoïdes.
Rev. Médecine 1972, 13, 783-790

121. GRABER A.L. - NEY R.L. - NICHOLSON W.E. - ISLAND D.P. - LIDDLE G.W.
Natural history of pituitary-adrenal recovery following long term suppression with corticosteroids.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1965, 25, 11-16

122. GRANT S.D. - FORSHAM P.H. - DI RAIMONRO V.C.
Suppression of 17 hydroxysteroids in plasma and urine by single and divided doses of triamycinalone.
New Engl. J. Med. 1965, 273, 1115-1118

123. GREENWOOD F.C. - LANDON J. - STAMP T.C.P.
The plasma sugar, free fatty acids, cortisol and GH response to insuline.
J. Clin. Invest. 1966, 45, 429-436

124. GRIM C. - WINNACKER J. - PETERS J. - GILBERT G.
Low renin, "normal" aldosterone and hypertension. Circadian rythm of renine, aldosterone, cortisol and growth hormone.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1974, 39, 247-256

125. GUISTI G.R. - TOCCAFONDI R. - TARQUINI B. - PIOLANGI M.P.
Second INternational Congress on hormonal steroids.
Excerpta Med. International Congress Series 1967, 132, 1141

126. HANING R. - TAIT A.S. - TAIT J.J.
In vitro effects of ACTH, angiotensine, serotonine and potassium on steroid outpat and conversion of corticosterone to aldosterone by isolated adrenal cells.
Endocrinology 1970, 87, 1147-1167

127. HARTER J.G. - REDDY W.J. - THORN G.W.
Studies on an intermittent corticosteroid dosage regiment.
New Engl. J. Med. 1963, 269, 591-596

128. HAYES M.A.
Surgical treatment as complicated by prior adreno-cortical-steroid therapy.
Surgery, St Louis, 1956, 40, 945-950

129. HAZARD J.
Insuffisance surrénalienne après corticothérapie prolongée (22 cas).
Press Med. 1970, 78, 2181-2183

130. HELM W.H. - HEYWORTH F.
Inhalation of hydrocortisone acetate for bronchiol asthma. A short term controlled trial.
Brit. Med. J. 1958, 2, 768-769

131. HELMER O.M. - GRIFFITH R.S.
Biological activity of steroids as determined by assay of renine substrate.
Endocrinology 1951, 49, 154-161

132. HENCH P.S. - KENDALL E.C. - SLOCUMB CH. - POLLEY H.F.
The effect of a hormone of the adrenal cortex (compound E) and of pituitary adrenocorticotropin hormone on rheumatoid arthritis.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 1949, 24, 181-197

133. HENDRIKKE J.C.M. - MOOLENDAR A.J.
Adrenal and pituitary function during long term topical steroid therapy.
Dermatologica 1971, 194, 179-186

134. HERXHEIMER H. - Mc ALLEN M.K. - WILLIAMS P.A.
Local treatment of bronchial asthma with hydrocortisone powder.
Brit. Med. J. 1958, 2, 762-764

135. HIMATHONGKAM T. - DLUHY R.G. - WILLIAMS G.H.
Potassium-aldosterone-renine interrelationships.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1975, 41, 153-159

136. HODGES J.R. - VERNIKOS-DANELLIS J.
Circulating corticotropin in normal and adrenalectomized rats after stress.
Acta Endocrinol. 1959, 30, 188-196

137. HOLUB P.A. - KITAY J.T. - JAILLER J.W.
Effects of exogenous adrenocorticotropin hormone upon pituitary ACTH concentration after prolonged cortisone treatment and stress.
J. Clin. Invest. 1959, 38, 291-298

138. HOLUB P.A. - JAILER J.W. - KITAY J.T. - FRANTZ A.G.
Direct and indirect estimation of pituitary adrenocorticotropin reserve in man following adrenal steroid therapy.
J. Clin. Endocrinolo. Metab. 1959, 19, 1540-1552

139. HOLUB P.A. - WALLACE E. - JAILER J.W.
Pituitary adrenocorticotropin reserve in man following prolonged ACTH therapy.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1960, 20, 1294-1296

140. HORNSBY P.J. - GILL G.N.
Hormonal control of adrenocortical cell proliferation.
J. Clin. Invest. 1977, 60, 342-352

141. HORTON R.
Stimulation and suppression of aldosterone in plasma of normal man and in primary aldosteronism.
J. Clin. Invest. 1969, 48, 1230-1236

142. IMRIE R.C. - RAMAIAH T.R. - ANTONI F. - HUTCHINSON W.C.
The effect of ACTH on the nucleric acid metabolism of the rat adrenal gland.
J. Endocrinol. 1965, 32, 303-312

143. IMURA H. - MATSUKUDA S.H. - MATSUKUDA H. - SETSUPA T. - MIKAYE T.
Adrenal steroidogenic effect of adenosine 3'5' Monophosphate and its derivatives in vivo.
Endocrinology 1965, 76, 933-937

144. INGLE D.J. - KENDALL D.C.
Atrophy of the adrenal cortex of the rat produced by administration of large amounts of cortin.
Science 1937, 36, 245-245

146. JAGANNADHA RAO A. - LONG J.A. - RAMACHAMDRAN J.
Effects of antiserum to adrenocorticotropin on adrenal growth and function.
Endocrinology 1978, 102, 371-378

147. JAKOBSON Th. - SUNDBERG M. - KOTOVIRTA M.L. - STRANDSTROM L.
Pituitary-adrenal function in patients given long term adrenal steroid therapy.
Acta Endocrinol. 1968, 59, 76-88

148. JAPA J. - MATERLIK H. - ZYCH F.
Endocrinology Pol. 1967, 18, 37

149. JASANI M.K. - BOYLE J.A. - CARSONPICK W. - WILLIAMSON J. - TAYLOR A.K. - BUCHANAN W.W.
Corticosteroid induced hypothalamo-pituitary-adrenol axis suppression. Prospective study using two regiments of corticoteroid treatment.
Ann. Rhum. Dis. 1968, 27, 352-359

150. JASANI M.K. - FREEMAN P.A. - BOYLE J.A. - REID A.M. - DIVER M.J. - BUCHANAN W.W.
Studies of the rise in plasma 11 hydroxysteroids in corticosteroid treated patients with rheumatoid arthritis during surgery : correlation with the fonctionnal intergrity of the hypothalamo-pituitary adrenal axis.
Quart. J. Med. 1968, 37, 407

151. JAYLE M.F. - DECOURT J. - MAUVAIS-JARVIS P. - MICHARD J.P.
Etude comparative du pouvoir inhibiteur des corticostéroïdes de synthèse sur la sécrétion de l'ACTH
Presse Med. 1960, 68, 1923-1924

152. JEANJEAN Y.
L'atrophie cortico-surrénalienne au cours du traitement par la cortisone. Sa prophylaxie par la testostérone.
Thèse Montpellier 1954

153. KALSMER S.
Mechanism of hydrocortisone potentiation of response to epinephrine and norepinephrine in rabbet aorto.
Cir. Res. 1969, 24, 383

154. KAPLAN N.M.
Biosynthesis of adrenal steroids. Effects of angiotensin II, adrenocorticotropin and potassium.
J. Clin. Invest. 1965, 44, 2029-2039

155. KATZ F.H. - ROM R.H. H.P. - SMITH J.A. - RODER E.F. - BARNISS J.S. - GOYD J.B.
Diurnal variation of plasma aldosterone, cortisol, and renin activity in supire man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1975, 40, 125-134

156. KEHLET H. - BINDER C.
Value of an ACTH test in assessing hypothalamic-pituitary-adrenocortical function in glucocorticoid-treated patients.
Brit. M.J. 1973, 1, 147-149

157. KEM D.C. - WEINBERGER M.H. - GOMEZ-SANCHEZ C. - KRAMMER N.J. - LERMAN R. FORUYAMA S. - NUGENT C.A.
Circadian rhythm of plasma aldosterone concentration in patients with primary aldosteronism.
J. Clin. Invest. 1973, 52, 2272-2277

158. KEM D.C. - SANCHEZ C.G. - KRAMER N.J. - HOLLAND C.B. - HIGGINS J.P.
Plasma aldosterone and renin activity response to ACTH infusion in dexamethasone suppressed normal and sodium depleted man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1975, 40, 116-124

159. KENDALL J.W. - GRIMM Y. - SHIMSHAK G.
Relation of cerebrospinal fluid circulation to the ACTH suppression effects of corticosteroids implant in the rat brain.
Endocrinology 1969, 85, 200-208

160. KILBY C. - BENNETT W.A. - SPRAGUE R.G.
Anterior pituitary gland in patients treated with cortisone and corticotropin.
Amer. J. Path. 1957, 33, 155-173

161. KIRKETERP M.
Systemic effects of local treatment with fluocinolone acetonide applied under plastic films.
Acta Derm. Veneréo 1964, 44, 54-62

162. KITAY J.I. - HOLUB D.A. - JAILER J.W.
Inhibition of pituitary ACTH release : an extra adrenal action of exogenous ACTH.
Endocrinology 1959, 64, 475-482

163. KOLANOWSKI J. - PIZZARO M.A. - CRABBE J.
Potentialisation of adrenocortical response upon intermittent stimulation with corticotropin in normal subjects.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1975, 41, 453-465

164. KRAICER J. - MILLIGAN J.V. - GOSBEE J.L. - CONRAD R.G. - BRANSON C.M.
In vitro release of ACTH. effects of potassium, calcium and corticosterone.
Endocrinology 1969, 85, 1144-1153

165. KRAICER J. - MILLIGAN J.V.
Suppression of ACTH release from adenohypophyse by corticosterone : an in vitro study.
Endocrinology 1970, 87, 371-376

166. KRAKOFF L.R.
Measurement of plasma renin substrate by radioimmunoassay of angiotensin I : concentration in syndromes associated with steroid exess.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1973, 37, 110-117

167. KRAMER R.E. - GREINER J.W. - COLBY H.B.
Site of action of growth hormone on adrenocortical steroidogenesis in rats.
Endocrinology 1977, 101, 297-303

168. KRIEGER D.T. - KRIEGER H.P.
Circadian variation of the plasma 17 hydroxycorticosteroid in central nervous systeme disease.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1966, 26, 929-940

169. KRIEGER D.T. - GEWIRTZ G.P.
Recovery of hypothalamic pituitary adrenal function, growth hormone responsiveness and sleep EEG pattern in a patient following removal of an adrenal cortical adenoma.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1974, 38, 1075-1082

170. KRIEGER D.T. - LIOTTA A. - BROWNSTEIN M.J.
Corticotropin releasing factor distribution in normal and Brattle boro rat brain and effect of dexamethasone, hypophysectomy and steroid treatment in normal animals.
Endocrinology 1977, 100, 227-237

171. KYLE L.H. - MEYER R.J. - CANARY J.J.
Mechanism of adrenal atrophy in Cushing syndrome due to adrenal tumor.
New Engl. J. Med. 1957, 257, 57-61

172. LAL S. - HARRIS D.M. - BKALLA K.K. - SINGHALL S.N. - BUTLER A.G.
Comparison of beclomethasone dipropianate aerosol and prednisolone in reversible airways obstruction.
Brit. Med. J. 1972, 3, 314-317

173. LANDON J. - JAMES U.H.T. - CRYER R.J. - NYNN V. FRANKLANDA W.
Adrenocorticotropin effects of a synthetic polypeptide B1-24 corticotropin-in man
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1964, 24, 1206-1213

174. LANDON J. - WYNN V. - JAMES V.H.T. - WOOD J.B.
Adrenal response to infused corticotropin in subjects receiving gluco corticoids.
J. Clin. Endocrinol; Metab. 1965, 25, 602-611

175. LANDON J. - JAMES V.H.T. - STOKER D.J.
Plasma cortisol response to lysine vaso-pressine. Comparison with other tests of human pituitary adrenocortical function.
Lancet 1965, 2, 1156-1159

176. LAQUEUR G.
Cytological changes in human hypophysis after cortisone or ACTH treatment.
Science 1950, 112, 429-430

177. LARAGH J.H. - SEALEY J. - BRUNNER H.R.
The control of aldosterone secretion in normal and hypertensive man : abnormal renin-aldosterone patterns in low-renin hypertension.
Am. J. Med. 1972, 53, 649-663

178. LAUMEN F.
Untersuchanger der serum cortisolspiegel and der gesomt corticoid. Ausscherdung im harn nach inhalation von dexomethasone 21 isonicotinate bei tuleikulosa und schwangesen.
Bertn. Klin. Tuberk. 1968, 56, 138-144

179. LAZAR J. - HOOBLER S.W.
Studies on the role of the adrenal in renin kinetics.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1971, 138, 614-618

180. LECHAT P. - LAGIER G.
Classification des corticoides.
Rev. Prat. 1975, 25, 1087-1099

181. LEVINE R.A.
Effects of exogeneous adenosine 35'monophosphate in man II glucose non esterified fatty aciel and cortical response.
Metabolism 1968, 17, 34-45

182. LIDDLE G.W.
Clinical application of a new test of pituitary reserve.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1959, 19, 875-906

183. LIDDLE G.W. - ISLAND D. - MEADOR C.
Normal and abnormal regulation of corticotropin in man.
Recent Prog. Hormone Res. 1962, 18, 125-166

184. LIEBERMAN A.H. - LUESTCHER J.A.
Some effects of abnormalities of pituitary or thyroid function on excretion of aldosterone and the response to corticotropin and sodium deprivation.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1960, 20, 1004-1016

185. LINDER W.R.
Adrenal suppression by aerosol steroid inhalation.
Arch. Int. Met. 1964, 113, 655-656

186. LIVANOU T. - FERRIMAN D. - JAMES V.H.T.
Recovery of hypothalamo-pituitary-adrenal function after corticosteroid therapy.
Lancet 1967, 2, 856-860

187. LOUYOT P. - GAUCHER A. - BENOIT P.
Exploration hypophyso-surrénalienne au cours de la polyarthrite chronique évolutive à la suite de la corticothérapie prolongée.
Rev. Rhum. 1964, 10, 553-559

188. LUCIS O.J. - VENNING E.H.
Can. J. Biochem. Physio. 1960, 38, 1069

189. MABERLY D.J. - GIBSON G.J. - BUTLER A.G.
Recovery of adrenal function after subtitution of beclomethasone dipropianate for oral corticosteroid.
Brit. Med. J. 1973, 1, 778-782

190. Mc ALLAN M.K. - KOCHANOWSKI S.J. - SHAW R.M.
Steroid aerosol in asthma : an assessment of beclomethasone valerate and a twelve months study of patients on maintenance treatment.
Brit. Med. J. 1974, 2, 171-173

190.bis Mc CAA R.E. - MONTALVO J.M. - Mc CAA C.S.
Role of growth hormone in the regulation of aldosterone biosynthesis
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1978, 46, 247-253

191. Mc JEFFERIES W.
Low dosage gluco-corticoid therapy.
Arch. Int. Med. 1967, 119, 265-278

192. MAJOR P. - KUCHEL O. - BOUCHER R. - NOWACZYNSKI W. - GENEST J.
Selective hypopitaitarism with revue hyponotremia and secondary hyporeninism.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1978, 46, 15-19

193. MARGIT A. - NELSON D.
Evidence for a diurnal rythm of corticotropin releasing factors in the hypothalamus.
Endocrinology 1969, 85, 861-866

194. MARKS L.J. - DONOVAN M.J. - DUNCAN F.J. - KARGER R.
Adrenocortical response to operation in patients treated with corticosteroids or corticotropin prior to surgery.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1959, 19, 1458-1470

195. MARTIN M.M.
Intermittent steroid therapy : effect on humoral mechanism.
New Engl. J. Med. 1968, 279, 273-279

196. MASUI H. - GARREN L.D.
On the mecanism of action of ACTH : stimulation of DNA polymerase and thymidine kinase activities in adrenal glands.
J. Biol. Chem. 1970, 245, 2627-2632

197. MASUI H. - GARREN L.D.
Inhibition of replication in functional mouse adrenal tumor cells by ACTH mediated by adenosine 3'5' cyclic monoplosphate.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1971, 68, 3206-3210

198. MATHIEU P.
Neuroamines et controle hypothalamiques des sécrétions anté-hypophysaires.
Lyon Med. 1976, 235, 125-137

199. MATSUZAWA T.
Studies on percutaneous absorption of corticosteroid and steroid reservoir in human skin.
Jap. J. Derm. Ser. B. 1970, 80/3, 108-115

200. MAY P. - STEIN E.J. - RYTER R.J.
Cushing syndrome from percutaneous absorption of triamcinolone cream.
Arch. Inter. Med. 1976, 136, 612-613

201. MAYER M. - ROSEN F.
Effect of endocrine manipulations on gluco-corticoïd binding capacity in rat skeletol mascle.
Acta. Endocrinol. 1978, 88, 199-208

202. MELBY J.S.
Systemic corticosteroid therapy : pharmacologic and endocrinologic considerations.
Ann. Inter. Med. 1974, 81, 505-512

203. MIGEON C.J. - KENNY F.M. - KOWARSKYA-SNIPES L.A. - SPAULDING J.S. - FINKELSTEIN J.W. - BLIZZARD M.
The syndrome of congenital adrenocortical unresponsiveness to ACTH. Repart of six cases.
Pediat. Res. 1968, 2, 501-513

204. MIROUZE J. - SATINGLIER A. - JAFFIOL C.
Sevrage cortisonique difficile de traitements hormonaux au très long cours.
Ann. Endocrinolo. 1963, 24, 650-661

205. MIROUZE J. - BADACH L.
Les anomalies de la secrétion stéroïdienne au cours de l'insuffisance surrénale post-cortisonique.
Rev. Fran. Endocrinol. Clin. 1966, 7, 195-210

206. MORNEX R. - MALLEIN R. - FITOUSSI R. - Mme DECHAVANNE
Intérêt du test à la lysine vasopressine dans l'exploration anté-hypophysaire.
Lyon Méd. 1971, 225, 437-441

207. MORNEX R. - JORDAN D.
Controle neuroaminergique des sécrétions anté-hypophysaires.
Path. Biol. 1976, 24, 555-574

208. MORRIS H.G. - JURGENSEN J.R.
Recovery of endogenous pituitary adrenal function in corticosteroid treated children.
J. Pediat. 1971, 79, 480-488

209. MORRIS H.G. - NAGMAN I. - ELLIS E.F.
Plasma steroid concentrations during alternate day treatment with prednisone.
J. Allergy Clin. Immunol. 1974, 54, 350-358

210. MOTTA M. - MANGILI G. - MARTINI L.
A "short" feedback loop in the control of ACTH secretion.
Endocrinology 1965, 77, 392-395

211. MOTTA M. - STERESIO N. - PIVA F. - MARTINI L.
The participation of "short" feed-back mechanism in the control of ACTH and TSH secretion.
Acta Neurol. Psychiat. Belg. 1969, 69, 501-507

212. MULDER G.H.
Thesis Free University Amsterdam 1975

213. MULDER G.H. - SMELIK P.G.
A superfusion system technique for the study of the sites of action of gluco-corticoids in the rat hypothalamo-pituitary adrenal system in vitro.
Endocrinology 1977, 100, 1143-1152

214. MULLER J.
Aldosterone stimulation in vitro - III Site of action of different aldosterone stimulating substances on steroid biosynthesis.
Acta Endocrinol. 1966, 52, 515-526

215. MULLER J.
Decreased aldosterone production by rat adrenal tissue in vitro due to treatment with 9 α fluorocortisol, dexamethasone and adrenocorticotropin in vivo.
Acta Endocrinol. 1970, 63, 1-10

216. MUNRO D.D. - CLIFT D.C.
Pituitary adrenal function after prolonged use of topical corticosteroids.
Brit. J. Derm. 1973, 88, 381-385

217. MURIE N. - MENAULT F. - SABOURAUD O.
Le test à la métopirone après traitement par le tétracosactide retard (synacthene retard).
Ann. Endocrinol. 1973, 34, 164-173

218. NELSON D.H.
Regulation of glucocorticoid release.
Amer. J. Med. 1972, 53, 590-594

219. NELSON J.K. - MACKAY J.S. - SHERIDAN B. - WEAWER J.D.
Intermittent therapy with corticotropin.
Lancet 1966, 2, 78-82

220. NEWTON M.A. - LARACH J.
Effects of corticotropin on aldosterone excretion and plasma renin in normal subjects, in essential HTA and in primary aldosteronism.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1968, 28, 1006-1018

221. NEWTON M.A. - LARACH J.
Effects of gluco-corticoid administration on aldosterone excretion and plasma renin in normal subjects in essential HTA and in primary aldosteronism.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1968, 28, 1019-1028

222. NEY R.L. - DEXTER R.N. - DAVIS W.W.
A study of the mechanism by which adrenocorticotropin hormone maintains adrenal responsiveness.
J. Clin. Invest. 1967, 46, 1916-1924

223. NEY R.L.
Effects of dibutyryl cyclic AMP on adrenal growth and steroidogenic capacity.
Endocrinology 1969, 84, 168-170

224. NICHOLS T. - NUGENT C.A. - TYLER F.H.
Diurnal variation in suppression of adrenal function by gluco corticoids.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1965, 25, 343-349

225. NICHOLS M.G. - ESPINER E.A. - DONALD P.A.
Plasma aldosterone response to low dose ACTH stimulation.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1975, 41, 186-188

226. NUGENT C.A. - EIKNES K. - SAMUELS L.P. - TYLER F.H.
Changes in plasma levels of 17 hydroxystoticorticosteroid during the intraveinous administration of ACTH. Response to prolonged infusion of small amounts of ACTH.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1959, 19, 334-343

227. OHSAWA N.
Effects of administration of ACTH on adrenal responsiveness of hypophysectomized rats.
Endocrinology 1965, 77, 461-466

228. OLGARD K. - MADSEN S.
Aldosterone response to ACTH stimulation in anephric and non nephrectomized patients on regular hemodialysis.
Acta Med. Scand. 1977, 201, 77-82

229. OPARIL S. - HABER E.
The renin-angiotensine system.
New Engl. J. Med. 1974, 291, 389-401

230. ORTEGA E. - RODRIGUEZ C. - STRAND L.J. - SEGRE E.
Effect of cloprednol and others corticosteroids on hypothalamic pituitary adrenal axis function.
J. Int. Med. Res. 1976, 415, 326-337

231. PALKA Y. - COVER D. - CRITCHLOW V.
Effects of isolation of median basal hypothalamus on pituitary adrenal axis and pituitary ovarian function.
Neuroendocrinology 1969, 5, 333-349

232. PALMORE W.P. - ANDERSON R. - MULROW P.J.
Role of the pituitary in controlling aldosterone production in sodium de pleted rats.
Endocrinology 1970, 86, 728-734

233. PATTERSON-KIMBALL
Psychological dependency on steroids.
Ann. Inter. Med. 1971, 75, 111-113

234. PEACH M.I.
Renine and angiotensine.
Physiological Rev. 1977, 57, 313-367

235. PETERSON R.E. - PIERCE C.E.
The metabolism of corticosterone in man.
J. Clin. Invest. 1960, 39, 741-757

236. PERKOFF G.T. - EIKNES K. - NUGENT C.A. - FRED H.L. - NIMER R.A. - RUSH L. - SAMUELS L.T. - TYLER F.H.
Studies of the diurnal variation of plasma 17 hydroxycorticosteroids.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1959, 16, 432-443

237. PERLOW M. - WEITZMAN E.D. - HELLMAN L.
Effect of cortisol infusions on endogenous cortisol secretion in man.
J. Clin. Endocrinol. Met. 1974, 39, 790-795

238. PLAGER J.E. - CUSHMAN P.
Suppression of the pituitary ACTH response in man by administration of ACTH or cortisol.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1962, 22, 147-154

239. PLONK J. - FELDMAN J.M.
Modification of adrenal function by the antiserotonin agent cyproheptadine.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1976, 42, 291-295

240. PLUMER J.N. - ARMSTRONG R.S.
Adrenocortical failure following long term steroid therapy.
J. Amer. Med. Ass. 1957, 164, 1387

241. PLUMPTON F.S. - BESSER G.M. - COLE P.U.
Corticosteroid treatment and surgery. I:an investigation of the indication for steroid cover.
Anaesthesia 1969, 24, 3-12

242. PLUMPTON F.S. - BESSER G.M. - COLE P.U.
Corticosteroid treatment and surgery. II the management of steroid cover.
Anaesthesia 1969, 24, 12-18

243. PLUMPTON F.S. - BESSER G.M.
The adrenocortical response to surgery and insulin-induced hypoglycemia in corticosteroid treated and normal subjects.
Brit. J. Surg. 1969, 56, 216-219

244. PORTANOVA R. - SAYERS G.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 1974, 56, 928

245. POUSSET M.B.
Problèmes posés par les opérés soumis à une corticothérapie au long cours.
Ann. Anesth. Franc. 1976, 17, 504-512

246. PRATT J.H. - DALE S.L. - MELBY J.C.
The effect of administered ACTH on aldosterone metabolism and secretion.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1976, 42, 355-360

247. PROCTOR E.L. - RAWSON A.J.
Adrenal cortical failure following treatment with cortisone and ACTH.
Amer. J. Clin. Path. 1951, 21, 158-162

248. RAMA-CHANDRAN J. - SOYAMA R.T.
Inhibition of replication of normal adrenocorticol cells in culture by ACTH.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1975, 72, 113-117

249. RAUX H.C. - BINOOX M. - LUTON J.P. - GOURMELEN H. - GIRARO F.
Studies of ACTH secretion control in 116 cases of Cushing's syndrome.
J. Clin. Endocrinolo. Metab. 1975, 40, 186-197

250. RAYFIELD J.E. - LESLIE J.Rose - DLUHY R.C. - WILLIAMS G.H.
Aldostérone secretory and gluco-corticoid excretory response to alpha 1-24 ACTH in sodium depleted normal mem.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1973, 36, 30-35

251. REED P.J. - CLAYMAN C.B. - PALMER W.L.
Adrenocortical and pituitary responsiveness following long term high dosage corticotropin administration.
Ann. Inter. Med. 1964, 61, 2-10

252. REICHLING G.H. - KLIGMAN A.M.
Alternate day corticosteroid therapy.
Arch. Derm. 1961, 83, 980-983

253. REIS D.J. - CORUELLI A. - CONNERS J.
Circadian and ultradian rythms of serotonin regionally in rat brain.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1968, 164, 135-145

254. REVOL A. - COUCHAT M.C. - TOURNIAIRE J. - MORNEX R. - BIZOLLON C.A. - GUINET P.
Valeur de la demi-vie biologique et du taux de secrétion du cortisol dans l'exploration corticosurrénalienne.
Rev. Fr. Endocrinol. Clin. 1968, 9, 283-303

255. RICHARDS J.B. - PRUITT R.L.
Hydrocortisone suppression of stress induced adrenal 17 hydroxycorticostéroid secretion in dogs.
Endocrinol. 1957, 60, 99-104

256. ROBINSON B.H.P. - MATTINGLY D. - COPE C.L.
Adrenal function after prolonged corticosteroid therapy.
Brit. Med. J. 1962, 1, 1579-1584

257. ROGER P. - RAGNAUD J.M. - MANCIET G.
Test à l'ACTH synthétique. Intérêt du dosage de l'aldostérone plasmatique.
Bord. Med. 1976, 9, 1965-1968

258. RUSSEL S.M. - PHARIWAL A.P.S. - Mc CANN M. - YATES F.E.
Inhibition by dexamethasone of the in vivo pituitary response to CRF.
Endocrinology 1969, 85, 512-521

259. SADOW J. - KNIGHT S. - IRVINE W.J.
Diurnal variation in the response to ACTH.
Proc. Roy. Soc. Med. 1974, 67, n° 12, part 1, 1224

260. SAEZ J.M. - TELL G.P. - RIOU J.P.
Récepteurs hormonaux membranaires.
Lyon Med. 1975, 233, 1159-1186

261. SAEZ J.M.
Mécanisme d'action de l'ACTH.
Concours Médical 1976, 98, 5272-5276

262. SAEZ J.M. - MORENA A.M. - GALLET D.
Opposite effects of ACTH and gluco-corticoids on adrenal DNA synthesis in vivo.
Endocrinology 1977, 100, 1268-1275

263. SAFFRAN M. - SCHAHY A.U.
The status of the corticotropin releasing factor.
Neuroendocrinology, 1977, 24, 359-375

264. SAKELLARIS D.C. - VERNIKOS-DANELLIS J.
Increased rate of response of the pituitary adrenal system in rats adapted to chronic stress.
Endocrinology 1975, 97, 597-602

265. SALASSA R.M. - BENNETT W.A. - KEATING F.P. - SPRAGUE R.G.
Post operative cortical insuffisiency : occurence in patients previously treated with cortisone.
J. Amer. Med. Ass. 1953, 152, 1509-1515

266. SAMPSON P.A. - WINSTONE N.E. - BROWN B.N.
Adrenal function in surgical patients after steroid therapy.
Lancet 1962, 2, 322-325

267. SANDBERG A.A. - EIKNES K. - MIGEON C.J. - KOEPK G.F.
Plasma 17 hydroxysteroids in hyperfunction, suppression and deficiency of adrenal cortisol function.
J. Lab. Clin. Med. 1957, 50, 286-289

268. SASSARD J. - VINCENT M. - ANNAT G. - BIZOLLON C.A.
A kinetic study of plasma renin and aldosterone during changes of posture in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1976, 42, 20-27

269. SASSARD J. - VINCENT M. - GEYSSANT A. - CHARIG Cl.
Rôle physiologique et régulation de la sécrétion d'aldostérone.
Cah. Med. Lyon 1971, 47, 2639-2662

270. SATO T. - SATO M. - SHINSAKI J. - DALLMAN M.F.
Corticosterone induced changes in hypothalamic corticotropin releasing factor content after stress.
Endocrinology 1976, 97, 265-274

271. SAVAGE O. - COPERMAN W.S.C. - CHAPMAN L. - WELLS M.V. - TREHAWELL B.L.J.
Pituitary and adrenal hormone in rheumatoid arthritis.
Lancet 1962, 1, 232

272. SAYERS G. - BEALL R.J.
Isolated adrenal cortex celles : hypersensitivity to adrenocorticotropin hormone after hypophysectomy.
Science 1973, 179, 1330-1331

273. SAYERS G. - PORTANOVA R.
Secretion of ACTH by isolated anterior pituitary cells : kinetics of stimulation by CRF and of inhibition by corticosterone.
Endocrinology 1974, 94, 1723-1730

274. SCHAMBELAN M. - SLATON P.E. - BIGLIERI E.G.
Mineralocorticoid production in hyperadrenocorticism. Role in pathogenesis of hypokaliemic alcalosis.
Am. J. Med. 1971, 51, 299-303

275. SCHAMBELAN M. - BIGLIERI E.G.
Desoxycorticosterone production and regulation in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1972, 34, 695-703

276. SCHAMBELAN M. - BRUST N.L. - CHANG B.L.F. - SLATER K.L. - BIGLIERI E.G.
Circadian rythm and effect of posture on plasma aldosterone concentration in primary aldosteronism.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1976, 43, 115-131

277. SCHEUPLEIN R.J.
Permeability of the skin : a review of major concepts and some new developments.
J. Invest. Dermat. 1976, 67, 672-676

278. SCHUSTER S. - WILLIAMS I.D.
Pituitary and adrenal function during administration of small doses of corticosteroid.
Lancet 1961, 2, 674-678

279. SCOGGINS R.B. - KLIMAN B.
Percutaneous absorption of corticosteroids.
New Engl. J. Med. 1965, 273, 831-840

280. SHAPIRO C.G. - TATTUNI D.S. - KELLEY V.C.
Growth, pulmonary and endocrine function in chronic asthma patients on daily and alternate day adrenocorticosteroid therapy.
J. Allergy Clin. Immunol. 1976, 57, 430-439

281. SHOLITON L.J. - WERK E.E. - MARNELL R.T.
Diurnal variation of adrenocortical function in non endocrine desease states.
Metabolism 1961, 10, 632-646

282. SHUNICHI HATA - HARUHIKO KUNITA - MASAOSHI OKAMOTO
Aldosterone response to hypoglycemia : evidence of ACTH mediation.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1976, 43, 173-177

283. SLATON P.E. - SCHAMBELAN M. - BIGLIERI E.G.
Stimulation and suppression of aldosterone secretion in patients with an aldosterone producing adenoma.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1969, 29, 239-250

284. SLOUMB C.H.
Rheumatic complaints during chronic hypercorticism and syndrome during withdrawal of cortisone in rheumatic patients.
Proc. Mayo Clin. 1953, 28, 655-657

285. SMITH P.E.
Amer. J. Physiol. 1930, 45, 205

286. SOLEM J.H. - BRINCK-JOHNSEN T.
Indirect estimation of pituitary corticotropin reserve in man by use of an adrenocortical 11 beta hydroxylase inhibitor.
Acta Med. Scand. 1961, 170, 89-97

287. SOYKA L.F. - SAXENA K.M.
Alternate day steroid therapy for nephrotic children.
J. Amer. Med. Ass. 1965, 192, 225-230

288. SOYKA L.F.
Treatment of nephro syndrome in childhood : use of alternate day prednisone regiment.
Amer. J. Dis. Child. 1967, 113, 693-701

289. SPARF R.F. - ETZKORN J.P.
Absent aldosterone response to ACTH in familial gluco-corticoid deficiency.
New Engl. J. Med. 1977, 297, 917-920

290. SPARK R.F. - GORDON S.J. - DALE S.L. - MELBY C.
Aldosterone production after suppression of corticotropin secretory activity.
Arch. Intern. Med. 1968, 122, 394-398

291. SPECKART P. - ZIA P. - ZIPSER R. - HORTON R.
The effect of sodium restriction and protaglandin inhibition on the renine-angiotensine system in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1977, 44, 832-837

292. STAUCHEN R.
Cushing syndrome and pituitary adrenal suppression due to clobetasol propianate.
Brit. Med. J. 1975, 2, 419-421

293. SULZBERGER M.B. - WITTEN V.H.
Effect of topically applied compound F in selected dermatose.
J. Invest. Dermat. 1952, 19, 101-110

294. SUSSMAN L. - LIBRIK L. - CLAYTON G.W.
Effect of prior ACTH administration on ACTH release in man.
Metabolism 1965, 14, 583-589

295. TAN S.Y. - MULROW P.T.
The contribution of the gona fasciculata and glomerulosa to plasma 11 desoxycorticosterone levels in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1975, 41, 126-132

296. THIERS H. - MOULIN G. - GHARIB C.
Psoriasis pustuleux erythrodermique : inertie surrénalienne après corticothérapie locale sous pansement occlusif.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1967, 74, 370-371

297. THOMAS J.P. - EL SHABOURY A.H.
Aldosterone secretion in steroid treated patients with adrenal suppression.
Lancet 1971, 1, 623-625

298. THORN G.W.
Clinical consideration in the use of corticosteroids.
New Engl. J. Med. 1966, 274, 775-781

299. TREADWELL B.L.J. - SAVAGE O. - SEVER E.D. - COPEMAN W.S.C.
Pituitary adrenal function during corticosteroid therapy.
Lancet 1963, 1, 355-358

300. TSANG D. - JOHNSTONE R.M.
Steroidogenesis and RNA synthesis in rat adrenal gland in vitro.
Endocrinology 1973, 93, 119-126

301. TUCCI J.R. - ESPINER E.A. - JAGGER P.E. - PAUK G.L. - LAULER A.P.
ACTH stimulation of aldosterone secretion in normal subjects and in patients with chronic adrenocortical insuffisiency.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1967, 27, 568-573

302. TURIAF J. - GUEROT C. - AMSEL M.
L'isonicotinate de dexomethasone administré en aérosol dans le traitement de l'asthme grave.
Poumon Coeur 1970, 26, 769-787

303. UFFHOLTZ H. - SADOUL P.
Résultats de l'isonicotinate de dexométhasone en aérosol chez les asthmatiques et les bronchitiques spasmiques.
Ann. Med. Nancy 1972, 11, 1835-1845

304. VANEK R.
Pouvoir freinateur des divers corticostéroïdes de synthèse sur la sécrétion d'ACTH. Etude comparative.
Ann. Endocrinol. 1965, 25, 799-808

305. VERNIKOS-DANELLIS J.
Effect of stress, adrenalectomy, hypophysectomy and hydrocortisone on the corticotropin releasing activity of rat median eminence.
Endocrinology 1965, 76, 122-126

306. VERNIKOS-DANELLIS J.
Sensitivity of the adrenal corticosterone response to ACTH as a function of time after hypophysectomy.
Endocrinology 1969, 84, 1507-1508

307. VERNIKOS-DANELLIS J. - TRIGG L.N.
Feed-back mechanism regulating pituitary ACTH secretion in rats bearing transplantable pituitary tumors.
Endocrinology 1971, 89, 1464-1469

308. VERMES I. - MULDER G.H. - SMELIK P.G.
A superfusion technique for the study of the sites of action of gluco corticoides in the rat hypothalamo-pituitary adrenal system in vitro. II hypothalamus-pituitary cells-adrenal cell superfusion.
Endocrinology, 1977, 100, 1153-1159

309. VIGNON G. - MAITREPIERRE J. - BEDIRAUD J.
Etude biologique de l'inertie surrénalienne provoquée par la prednisone.
Rev. Rhum. 1960, 27, 393-400

310. VOLOSCHIN L. - JOSEPH S.A. - KNIGGE K.M.
Endocrine function in male rats following complete and partial isolation of the hypothalamo-pituitary unit.
Neuroendocrinology 1968, 3, 387-397

311. WARENBOURG M.
Fixation des stéroïdes au niveau du système nerveux central et de l'hypophyse des différents mammifères.
Ann. Endocrinol. 1977, 38, 41-54

312. WESTERHOF L. - VON DITMARS M.J. -KINPEREN P.J. - THIUSSEN J.H.H. - SCHWARZ F.
Recovery of adrenocortical function during long term treatment with corticosteroids.
Brit. Med. J. 1972, 2, 195-197

313. WILLIAMS M.H. - KANE C. - SHIM C.S.
Treatment of steroid asthma with triamcinolone acetonide delivered by aerosol.
Am. Rev. Respir. Dis. 1974, 109, 538-549

314. WILLIAMS G.H. - CAIN S.P. - DLURY R.G. - UNDERWOOD R.H.
Studies of the control of plasma aldosterone concentration in normal man : response to posture, acute and chronic depletion an sodium variation.
J. Clin. Invest. 1972, 51, 1731-1742

315. WILLIAMS G.H. - DLUHY R.G.
Aldosterone biosynthesis. Inter-relationships of regulatory factors.
Am. J. Med. 1972, 53, 595-605

316. WILLIAMS G.H. - MC DONNEL L.M. - TAIT A.S. - TAIT S.T.
The effect of medium composition and in vitro stimulation on the conversion of corticosterone to aldosterone in rat glomerulosa tissue.
Endocrinology. 1972, 91, 948-960

317. WILSON L. - WILLIAMS D.I. - MARSH S.P.
Plasma corticosteroids levels in out-patients treated with topical steroids.
Brit. J. Dermat. 1973, 88, 373-380

318. WINTER C.A. - SILBER R. - STOERK M.C.
Production of reversible hypoadrenocorticisme in rats treated by prolonged administration of cortisone.
Endocrinology 1950, 47, 60-72

319. WRIGHT NA. - APPLETON D.R. - MORLEY D.R.
Effect of dexamethasone on cell population kinetics in the adrenal cortisone of the prepubertal male rat.
J. Endocrinol. 1974, 62, 527-536

320. YASUDA N. - TAKEBE K. - GREER M.A.
Studies on ACTH synthesis in cultured adenohypophysal cells : effects of adrenalectomy and dexamethasone in vivo.
Endocrinology 1976, 98, 717-721

321. ZIZINE L. - SIMPSON M.E. - EVANS H.M.
Direct action of the male sex hormones on the adrenal cortex.
Endocrinology 1950, 47, 97-101

-=-=-=-=-=-=-=-

Association Corporative des Etudiants en Médecine de Lyon
8, avenue Rockefeller - 69373 LYON Cedex 2 - Tél. (78) 74-33-47